

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift  
⑪ DE 3834204 A1

⑳ Aktenzeichner: P 38 34 204.9  
㉑ Anmeldetag: 7. 10. 88  
㉒ Offenlegungstag: 20. 4. 89

㉓ Int. Cl. 4:  
C07D 311/22

C 07 D 405/12  
C 07 D 405/04  
C 07 D 409/12  
C 07 D 417/04  
C 07 D 311/24  
C 07 D 311/26  
C 07 D 407/12  
A 61 K 31/35  
A 61 K 31/34  
A 61 K 31/38  
A 61 K 31/44

Behördeneigentum

DE 3834204 A1

㉔ // C07D 213/70,521/00(C07D 311/22,213:62,333:04,207:26,207:40,207:30,277:20,257:04,307:34,521:00)

㉕ Unionspriorität: ㉖ ㉗ ㉘  
08.10.87 JP P 62-254251 17.05.88 JP P 63-119990  
06.10.88 JP P 63-250811

㉙ Anmelder:  
Toyama Chemical Co. Ltd., Tokio/Tokyo, JP

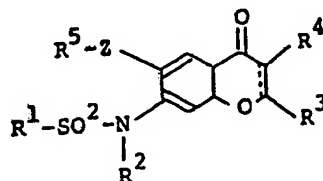
㉚ Vertreter:  
Wächtershäuser, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,  
Pat.-Anw., 8000 München

㉛ Erfinder:  
Takano, Shuntaro, Toyama, JP; Yoshida, Chosaku,  
Takaoka, JP; Inaba, Takihiro, Namerikawa, JP;  
Tanaka, Keiichi; Takeno, Ryuko; Nagaki, Hideyoshi;  
Shimotori, Tomoya, Toyama, JP; Makino, Shinji,  
Kurobe, JP

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉜ 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivate oder deren Salze, Verfahren zur Herstellung derselben und pharmazeutische Mittel mit einem Gehalt derselben als Wirkstoff

Die vorliegende Erfindung betrifft ein 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivat der folgenden Formel oder ein Salz desselben



ein Verfahren zur Herstellung desselben und pharmazeutische Mittel, welche dasselbe als Wirkstoff enthalten.

DE 3834204 A1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft neu 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivate oder Salze derselben, Verfahren zur Herstellung derselben sowie pharmazeutische Mittel, welche das Derivat oder dessen Salz als Wirkstoff enthalten. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung von Entzündungen durch Applikation des Mittels.

Substituierte Sulfonamid-Verbindungen, wie sie beispielsweise in den japanischen Patentanmeldungen Kokai Nr. 4820/71, 27 961/72, 20 777/80, 136 560/82, 140 712/82, 203 079/82, 170 748/83, 31 755/84, 199 394/85 und 190 869/88, den japanischen Patentpublikationen 50 984/83 und 44 311/84, etc. beschrieben sind, haben bekanntermaßen antiphlogistische und analgetische Wirkung. Bisher stehen jedoch keine Informationen zur Verfügung bezüglich substituierter Sulfonamide mit einem 4H-1-Benzopyran-4-on-Skelett.

Derzeit werden viele saure, nicht-steroidale, entzündungshemmende Mittel verwendet, bei denen kein großer Unterschied zwischen der Dosis, welche zur Erzielung eines Behandlungserfolgs erforderlich ist, und der Dosis, bei der Nebeneffekte, insbesondere ulcerogene Effekte auftreten, besteht. Die bekannten Mittel haben somit einen kleinen therapeutischen Index. Es ist somit die Entwicklung von entzündungshemmenden Mitteln erwünscht, die sich durch höhere Sicherheit auszeichnen.

Davon ausgehend, haben die Erfinder im Zuge umfangreicher Forschungen festgestellt, daß neue 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivate mit spezieller Struktur sowie deren Salze einen ausgezeichneten therapeutischen Effekt bei Entzündungen zeigen können und im wesentlichen keinen ulcerogenen Effekt zeigen und somit ein hohes Maß an Sicherheit bieten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung eines neuen 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivats oder eines Salzes desselben, welches entzündungshemmend ist, antipyretische, analgetische, antirheumatische und antiallergische Wirksamkeit aufweist.

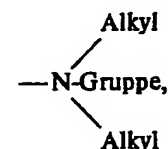
Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung eines Verfahrens zur Herstellung eines neuen 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivats oder eines Salzes desselben.

Es ist ferner Aufgabe der Erfindung, ein pharmazeutisches Mittel zu schaffen, welches das oben erwähnte Derivat oder ein Salz desselben als Wirkstoff enthält.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung eines Verfahrens zur Behandlung und Heilung von Entzündungen, Pyrexie, Schmerzzuständen, Rheumatismus und Allergien durch Applikation des obigen Derivats oder eines Salzes desselben.

Weitere Aufgaben und Vorteile werden anhand der folgenden Beschreibung deutlich.

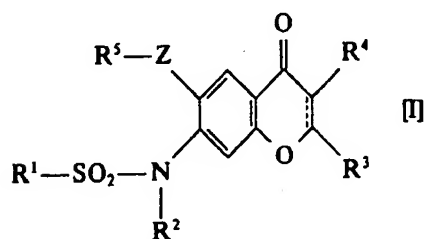
Sofern nicht anders angegeben, bedeutet in der vorliegenden Beschreibung der Ausdruck "Alkyl" eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl und dergl.; der Ausdruck "Cycloalkyl" bedeutet eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und dergl.; der Ausdruck "Niederalkyl" bedeutet eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, Pentyl und dergl.; der Ausdruck "Niederalkenyl" bedeutet eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Vinyl, Allyl 1-Propenyl, 1-Butenyl und dergl.; der Ausdruck "Alkoxy" bedeutet eine -O-Alkylgruppe, bei der das Alkyl das oben erwähnte C<sub>1-8</sub>-Alkyl ist; der Ausdruck "Acyl" bedeutet eine Formylgruppe oder eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl oder dergl., eine Alkoxyalkylgruppe, wie Methoxyalkyl, Ethoxyalkyl oder dergl., eine C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-carbonylgruppe, wie Cyclohexylcarbonyl oder dergl., oder eine Aroylgruppe, wie Benzoyl oder dergl.; der Ausdruck "Alkoxy-carbonyl" bedeutet eine -COO-Alkylgruppe, bei der das Alkyl das oben erwähnte C<sub>1-8</sub>-Alkyl ist; der Ausdruck "Alkoxy-carbonyl" bedeutet eine -COO-Alkylgruppe, bei der das Alkyl das oben erwähnte C<sub>1-8</sub>-Alkyl ist; der Ausdruck "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Jod; der Ausdruck "Alkylthio" bedeutet eine -S-Alkylgruppe, bei der das Alkyl das oben erwähnte C<sub>1-8</sub>-Alkyl ist; der Ausdruck "Alkylsulfinyl" bedeutet eine Alkylsulfinylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl oder dergl.; der Ausdruck "Alkylsulfonyl" bedeutet eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl oder dergl.; der Ausdruck "Aryl" bedeutet eine Phenyl- oder Naphthylgruppe; der Ausdruck "Acylamino" bedeutet eine -NH-Acylgruppe, bei der das Acyl die oben erwähnte Acylgruppe ist; der Ausdruck "Alkylamino" bedeutet eine -NH-Alkylgruppe, bei der das Alkyl die oben erwähnte C<sub>1-8</sub>-Alkylgruppe ist; der Ausdruck "Dialkylamino" bedeutet eine



bei der das Alkyl die oben erwähnte C<sub>1-8</sub>-Alkylgruppe ist; der Ausdruck "Halogenalkyl" bedeutet eine Halogen-C<sub>1-8</sub>-alkylgruppe, wie Chlormethyl, Fluormethyl, Dichlormethyl, Trifluormethyl, Dichlorethyl, Trichlorethyl oder dergl.; der Ausdruck "Alkylsulfonyloxy" bedeutet eine Alkylsulfonyl-O-Gruppe, bei der das Alkylsulfonyl die oben erwähnte C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylgruppe ist; der Ausdruck "Arylsulfonyloxy" bedeutet eine Phenylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe; der Ausdruck "Niederalkinyl" bedeutet eine Alkinylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Ethinyl, 2-Propinyl oder dergl.; und der Ausdruck "heterocyclische Gruppe" bedeutet eine 4-, 5- oder 6gliedrige oder kondensierte, heterocyclische Gruppe, enthaltend mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff-, Stickstoff- und Schwefelatomen, wie Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, 1,2,3-Thiadiazol-

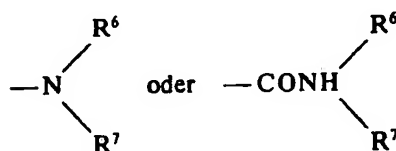
lyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrimidinyl, Piperazinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydrochinolyl, 1,2,4-Triazinyl, Imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Chinuclidinyl oder dergl.

Erfindungsgemäß wird ein 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivat der folgenden Formel oder ein Salz desselben geschaffen



wobei

$R^1$  für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl-, Niederalkenyl- oder Arylgruppe steht;  
 $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Acylgruppe bedeutet;  
 $R^3$  für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Formyl-, Carboxyl-, Hydroxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenoxy-, Cycloalkyl-, Carbamoyl-, Amino- oder Phenylgruppe steht;  
 $R^4$  ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Cyano-, Carboxyl-, Acyl-, Hydroxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Phenylthio-, Niederalkenyl-, Niederalkinyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Amidino-, Phenyl- oder heterocyclische Gruppe oder eine Gruppe der Formel



darstellt ( $R^6$  bedeutet ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, Cyano- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Amino-, Acyl-, Carbamoyl-, Alkylsulfonyl-, Iminomethyl- oder Amidinogruppe,  $R^7$  ist ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, und  $R^6$  und  $R^7$  können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 3- bis 7gliedrige, substituierte oder unsubstituierte, heterocyclische Gruppe bilden);

$R^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe steht;  
 $Z$  ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe bedeutet; und  
 die gestrichelte Linie eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt.

Die Erfindung schafft ferner ein Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindung, ein pharmazeutisches Mittel, welches die Verbindung als Wirkstoff enthält, sowie ein Verfahren zur Behandlung und Heilung von Entzündungen, Pyrexie, Schmerz, Rheumatismus und Allergie durch Applikation der obigen Verbindung.

In der obigen Formel [I] können  $R^6$  und  $R^7$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das die beiden gebunden sind, eine 3- bis 7gliedrige heterocyclische Gruppe bilden. Diese heterocyclische Gruppe umfaßt Azetidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Pyrrol-1-yl und dergl.

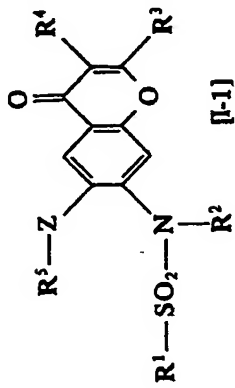
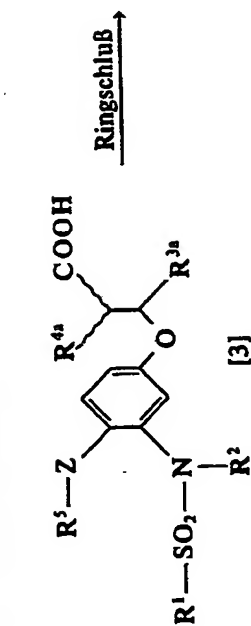
Die Alkyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Phenoxy-, Amino-, Carbamoyl- und Phenylgruppen für  $R^3$ , die Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Phenylthio-, Amidino-, Niederalkenyl-, Niederalkinyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Phenyl- und heterocyclischen Gruppen für  $R^4$ , die Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Amino-, Acyl-, Carbamoyl-, Alkylsulfonyl-, Iminomethyl- und Amidinogruppen für  $R^6$ , die Alkyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Phenyl- und heterocyclischen Gruppen für  $R^7$ , die 3- bis 7gliedrigen heterocyclischen Gruppen, welche  $R^6$  und  $R^7$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das die beiden gebunden sind, bilden, und die Phenyl-, Thienyl-, Furyl- und Pyridylgruppen für  $R^5$  können jeweils substituiert sein durch mindestens einen Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen und Alkoxy-, Alkylthio-, Phenoxy-, Carboxyl-, Acyl-, Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, Sulfamoyl-, Cyano-, Alkylsulfonyl-, Hydroxyl-, Mercapto-, Acylamino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Oxo-, Nitro-, Halogenalkyl-, Amino-, Phenyl-, Alkoxy-carbonylamino-, Hydroxyimino- und heterocyclischen Gruppen.

Das Salz des 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivats der Formel [I] umfaßt pharmakologisch akzeptable Salze, beispielsweise Salze mit Alkalimetallen, wie Natrium, Kalium und dergl.; Salze mit Erdalkalimetallen, wie Calcium, Magnesium und dergl.; Ammoniumsalz; Salze mit organischen Aminen, wie Triethylamin, Pyridin und dergl.; Salze mit Aminosäuren, wie Lysin, Arginin, Ornithin und dergl.; Salze mit Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und dergl.; Salze mit organischen Carbonsäuren, wie Fumarsäure, Maleinsäure, Apfelsäure, Citronensäure und dergl.; und Salze mit Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure und dergl.

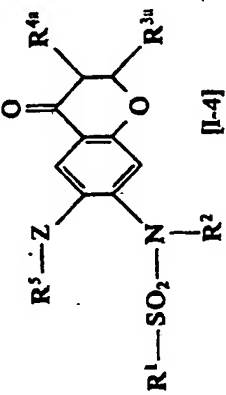
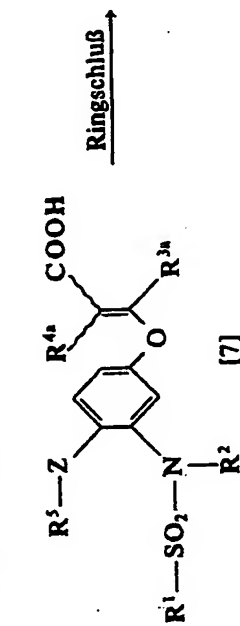
Von der vorliegenden Erfindung sind ferner alle Isomere (einschließlich geometrische Isomere und optische Isomere), Hydrate, Solvate und Kristallformen der erfindungsgemäßen Verbindungen umfaßt.

Das 4H-1-Benz pyran-4-on-Derivat der Formel [I] oder ein Salz desselben kann beispielsweise nach den folgenden Verfahren hergestellt werden.

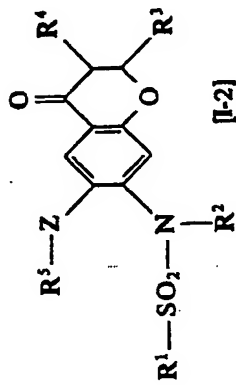
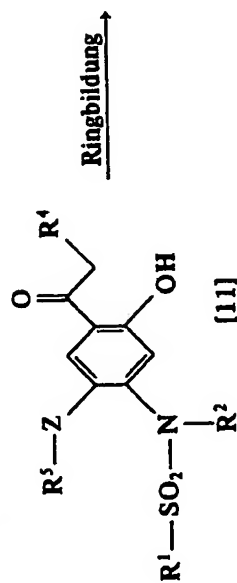
#### Produktionsverfahren 1



#### Produktionsverfahren 2

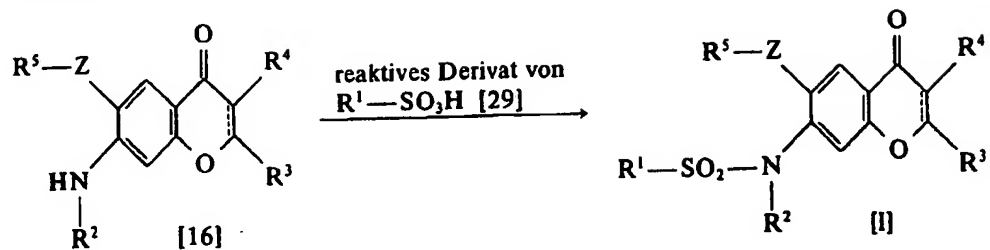


#### Produktionsverfahren 3

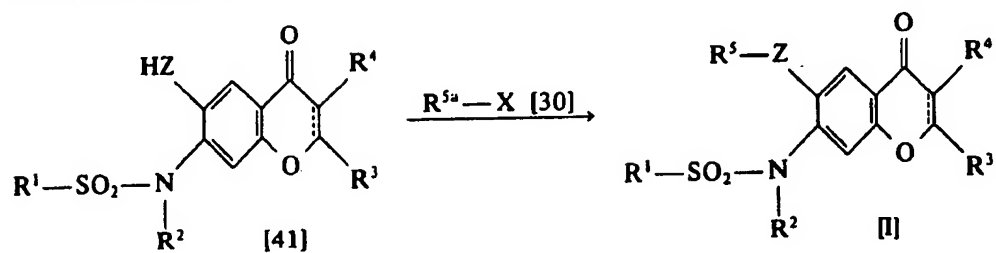




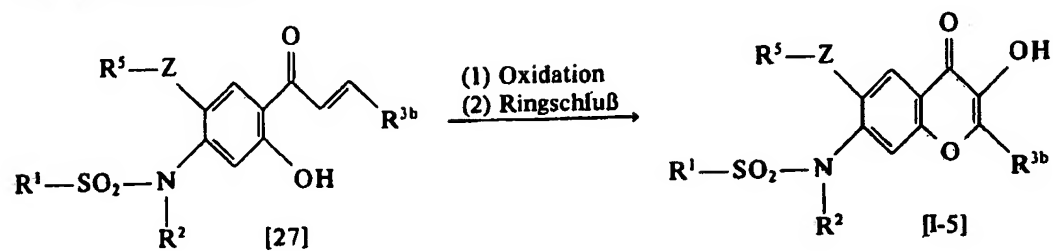
Produktionsverfahren 4



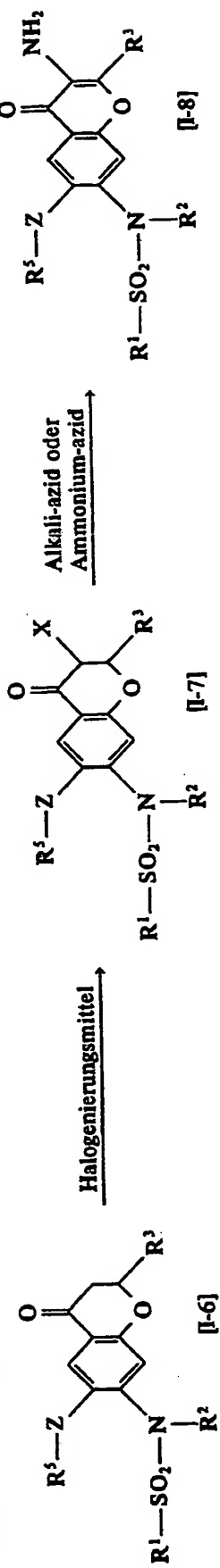
Produktionsverfahren 5



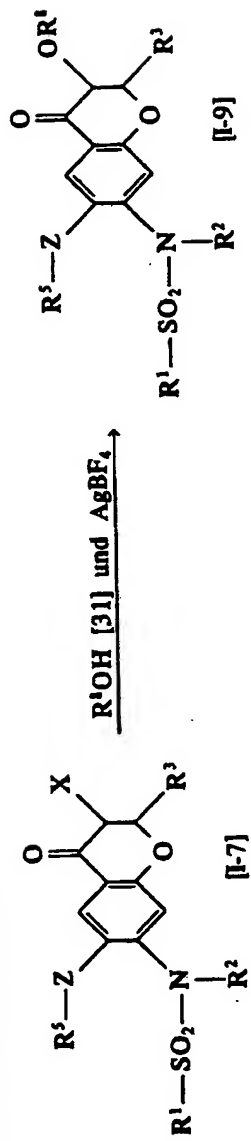
Produktionsverfahren 6



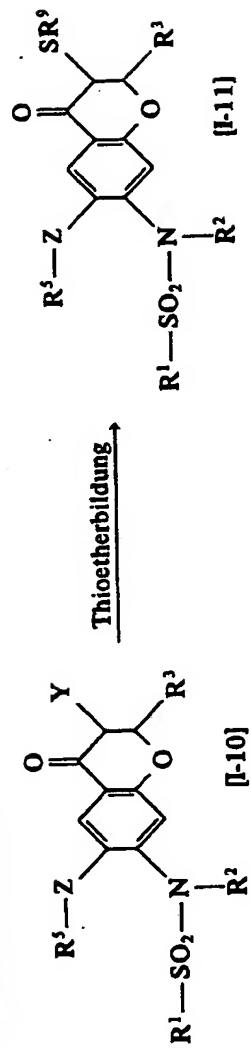
## Produktionsverfahren 7



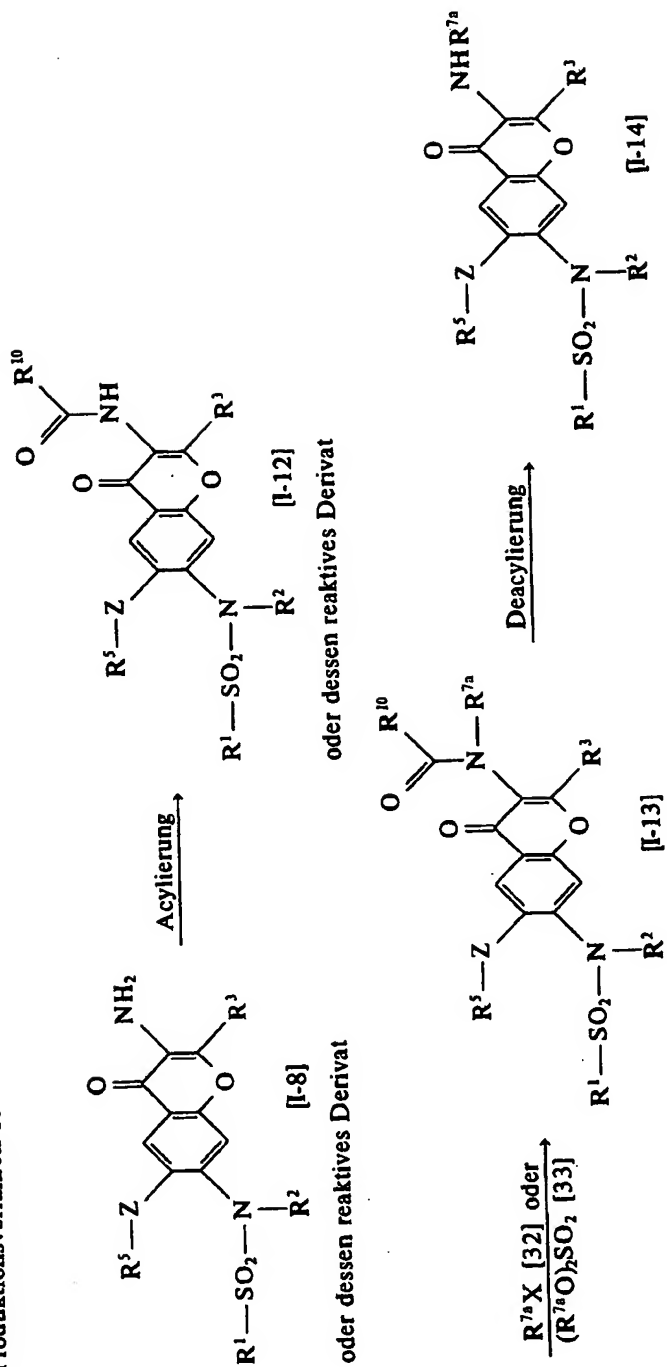
## Produktionsverfahren 8



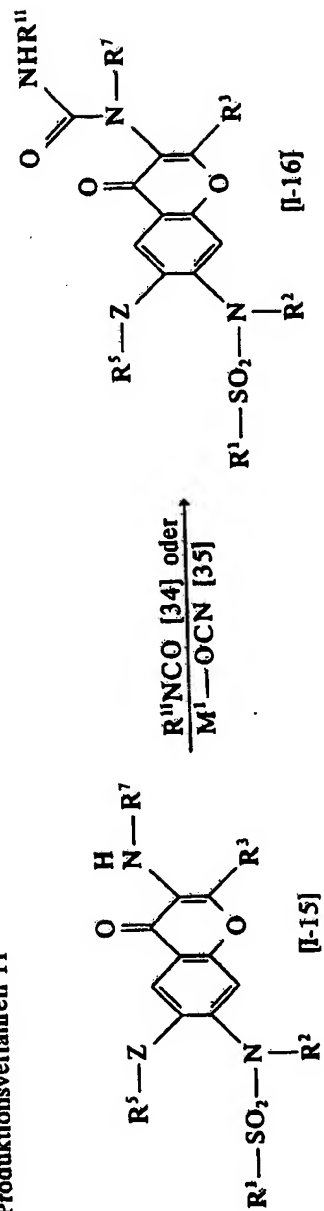
## Produktionsverfahren 9



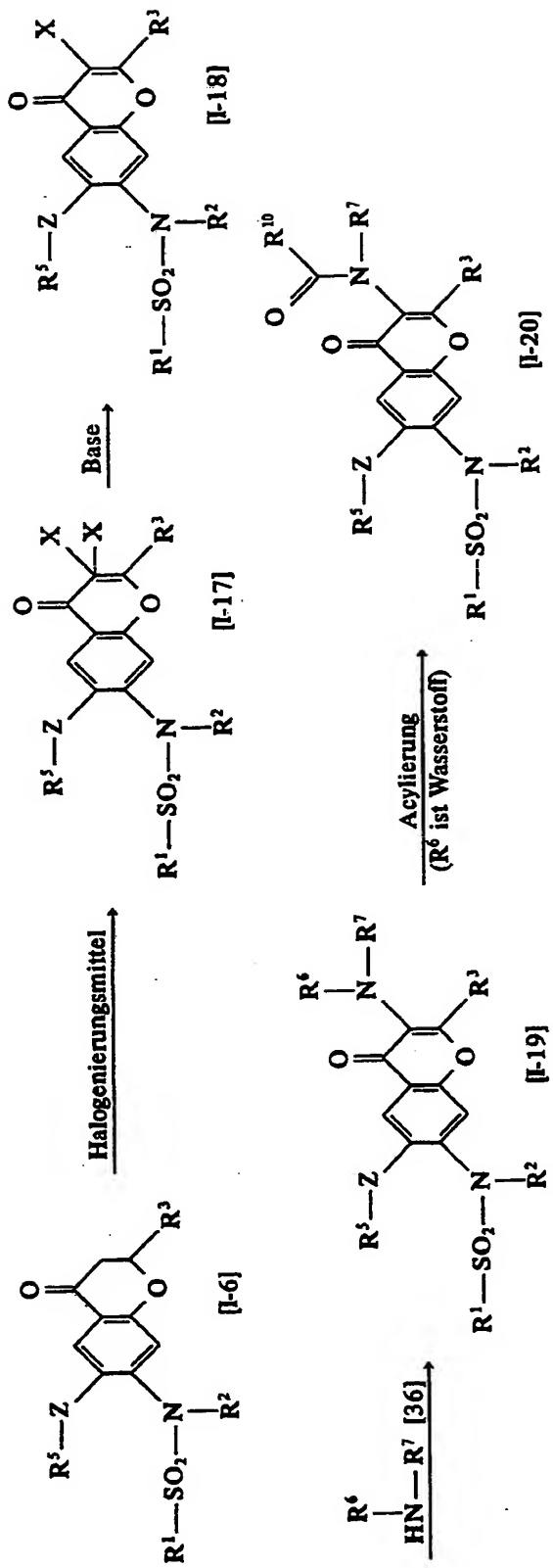
## Produktionsverfahren 10



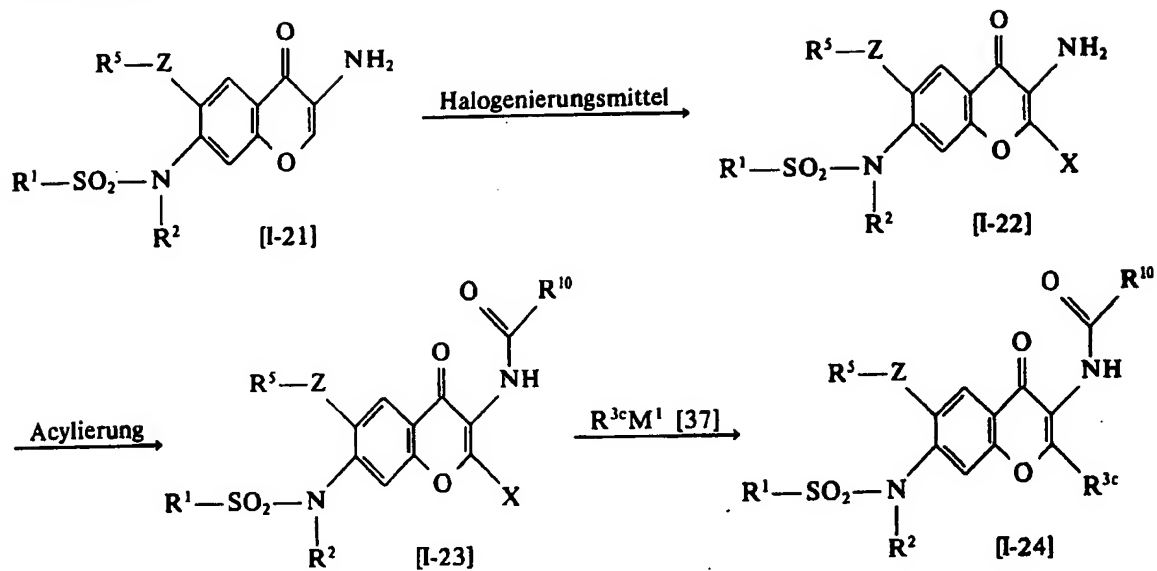
## Produktionsverfahren 11



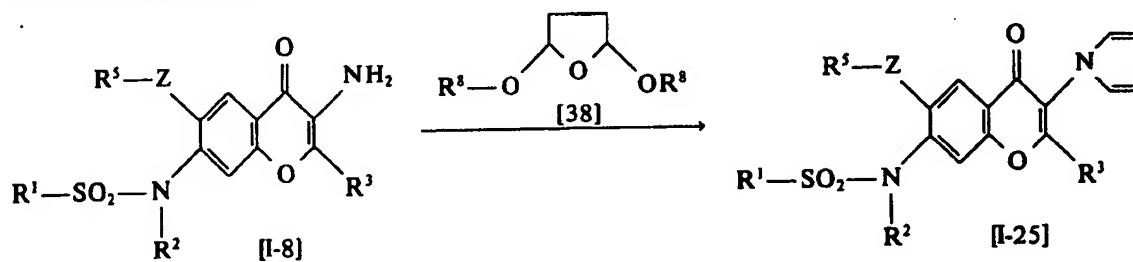
## Produktionsverfahren 12



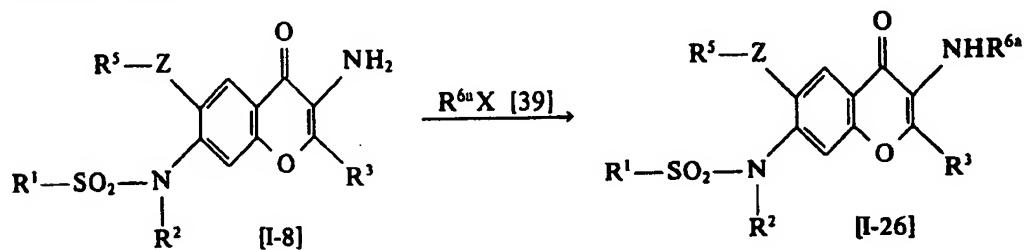
## Produktionsverfahren 13



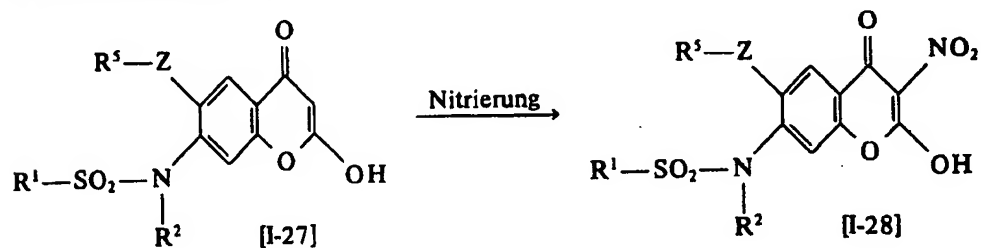
## Produktionsverfahren 14



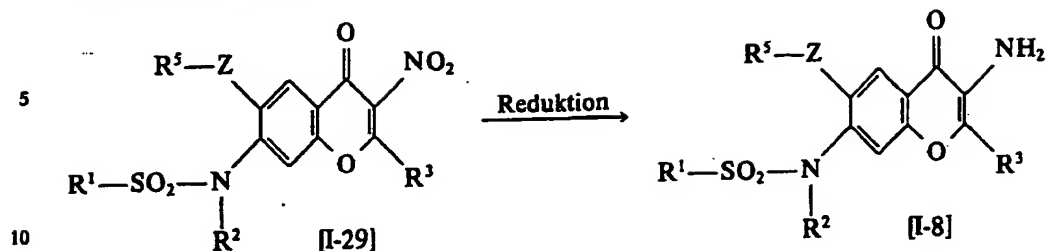
## Produktionsverfahren 15



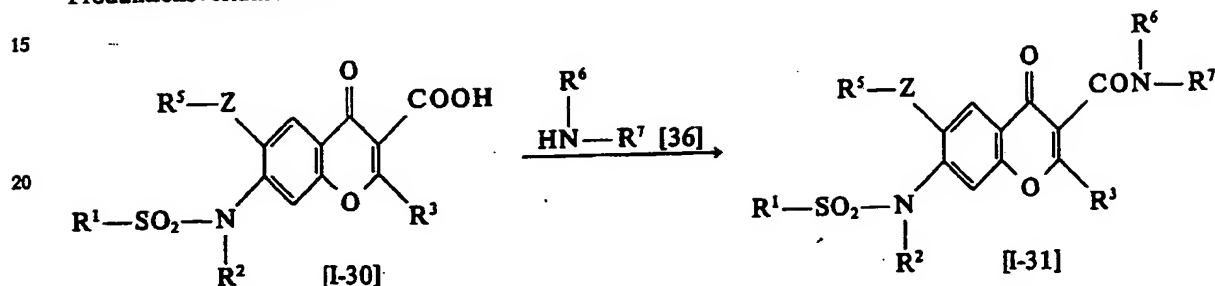
## Produktionsverfahren 16



## Produktionsverfahren 17

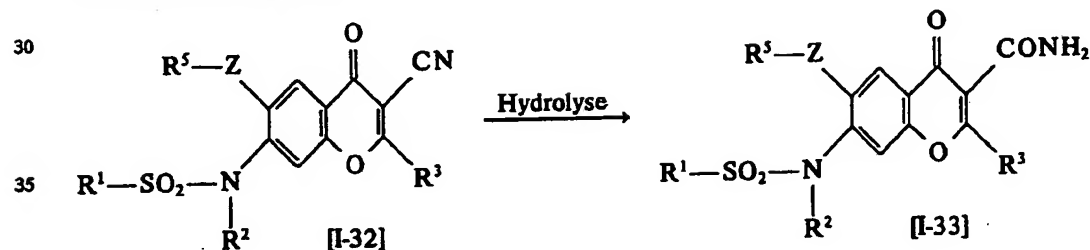


## Produktionsverfahren 18



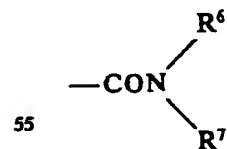
oder dessen reaktives Derivat

## Produktionsverfahren 19



40 In den obigen Formeln haben Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und die gestrichelte Linie die gleichen Bedeutungen, wie oben definiert; R<sup>8</sup> steht für eine Niederalkylgruppe; R<sup>9</sup> bedeutet eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Phenylgruppe; R<sup>10</sup> steht für ein Wasserstoffatom, eine Alkoxygruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Acyl- oder Alkoxycarbonylgruppe; R<sup>11</sup> bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine Chlorsulfonyl- oder Alkylgruppe; R<sup>3a</sup> ist ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, wie für R<sup>3</sup> definiert; R<sup>3b</sup> ist eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe, wie für R<sup>3</sup> definiert; R<sup>3c</sup> bedeutet eine Hydroxyl-, Cyano- oder Azidogruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkoxy- oder Aminogruppe, wie für R<sup>3</sup> definiert; R<sup>4a</sup> steht für ein Wasserstoffatom, eine Cyano-, Acyl- oder Alkoxycarbonylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Phenylgruppe oder eine Gruppe der

50



60 (R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> haben die oben angegebene Bedeutung), wie für R<sup>4</sup> definiert; R<sup>6a</sup> bedeutet eine Cyanogruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl- oder Phenylgruppe, wie für R<sup>6</sup> definiert; R<sup>7a</sup> steht für eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkoxy-, Phenyl- oder heterocyclische Gruppe, wie für R<sup>7</sup> definiert; R<sup>5a</sup> bedeutet eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl-, Pyridyl-, Diphenyljod- nium- oder 4-Pyridylpyridiniumgruppe; M<sup>1</sup> steht für ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetall, wie Natrium, Kalium oder dergl., ein Erdalkalimetall, wie Magnesium oder dergl. oder ein Übergangsmetall, wie Kupfer (einwertig) oder dergl.; X bedeutet ein Halogenatom; Y steht für ein Halogen- oder Wasserstoffatom und ~ bedeutet ein (E)-Isomeres, ein (Z)-Isomeres oder eine Mischung derselben.

65 Die Verbindungen der Formeln [I-1] bis [I-33] können auch in Form von Salzen erhalten werden und die im Zusammenhang mit den Verbindungen der Formel [I] weiter oben gegebene Definition der Salze kann auch auf diese Salze angewandt werden.

Die jeweiligen Herstellungsverfahren werden nachstehend im Detail erläutert.

### Produktionsverfahren 1

(1) Die Verbindung der Formel [I-2] kann erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel [3] der Ringschlußreaktion unterwirft. 5

Bei dieser Umsetzung kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Geeignet sind beispielsweise Benzol, Xylol und dergl.; die Reaktion kann jedoch auch in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden.

Bei dieser Ringschlußreaktion wird ein Kondensiermittel verwendet. Dieses umfaßt Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure, Zinkchlorid, konz. Schwefelsäure, Halogensulfonsäuren, Schwefelsäureanhydrid, konz. Schwefelsäure-Acetylchlorid und dergl. Das Kondensiermittel wird in einer Menge von 1 bis 50 Mol/Mol Verbindung der Formel [3] eingesetzt. 10

Die Ringschlußreaktion kann durchgeführt werden bei einer Temperatur von 0 bis 120°C während eines Zeitraums von 30 Minuten bis 24 Stunden. 15

Der Ringschluß kann auch durchgeführt werden, indem man die Verbindung der Formel [3] mit einem Säure-Halogenierungsmittel, wie Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder dergl., behandelt und anschließend das Produkt der Friedel-Crafts-Reaktion mit einer Lewisäure, wie Aluminiumchlorid, unterwirft.

(2) Die Verbindung der Formel [I-1] kann erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel [I-2] einer Dehydrierungsreaktion unterwirft. Die Dehydrierungsreaktion kann beispielsweise nach den folgenden Verfahren durchgeführt werden. 20

(i) Die Verbindung der Formel [I-1] kann erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel [I-2] mit einem Dehydrierungsmittel umsetzt. Bei dieser Umsetzung kann ein Lösungsmittel eingesetzt werden. Dabei kann es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Wasser, Essigsäure, Essigsäureanhydrid, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergl., Ether, wie Dioxan und dergl.; etc. 25

Das Dehydrierungsmittel umfaßt beispielsweise 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ), Chloranil, Tritylperchlorat, Tritylfluorborat, Selendioxid, Palladium-Kohle und dergl.

Bei der obigen Reaktion beträgt die Menge des eingesetzten Dehydrierungsmittels 0,5 bis 5 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-2]. 30

Die obige Reaktion kann bei einer Temperatur von 0 bis 150°C während eines Zeitraums von 30 Minuten bis 72 Stunden durchgeführt werden.

(ii) Die Verbindung der Formel [I-1] kann auch erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel [I-2] mit einem Halogenierungsmittel umsetzt und anschließend das halogenierte Produkt mit einer Base behandelt.

Bei der Halogenierungsreaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, wobei es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Chloroform und dergl.; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; Ester, wie Ethylacetat und dergl.; organische Carbonsäuren, wie Essigsäure, Ameisensäure und dergl.; etc. Diese Lösungsmittel können entweder allein oder im Gemisch von zwei oder mehreren verwendet werden. 35

Das bei der obigen Reaktion verwendete Halogenierungsmittel umfaßt beispielsweise Chlor, Brom, Sulfurylchlorid und dergl. Die Menge des eingesetzten Halogenierungsmittels beträgt 0,9 bis 1,1 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-2]. 40

Die Halogenierungsreaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis 100°C, vorzugsweise 10 bis 40°C, während eines Zeitraums von 30 Minuten bis 3 Stunden durchgeführt werden. 45

Das aus dieser Weise erhaltene, halogenierte Produkt kann mit einer Base in einem Lösungsmittel umgesetzt werden, wobei es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Das Lösungsmittel umfaßt beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Chloroform und dergl.; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid und dergl.; Pyridin; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder als Gemisch von zwei oder mehreren verwendet werden. 50

Die bei der obigen Reaktion verwendete Base umfaßt organische Basen, wie Triethylamin, 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en (DBU), Pyridin und dergl., sowie Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dergl. Die Menge der eingesetzten Base beträgt 1 bis 10 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-2].

Die obige Reaktion kann bei einer Temperatur von 9 bis 100°C während eines Zeitraums von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden. 55

### Produktionsverfahren 2

(1) (i) Die Verbindung der Formel [I-3] kann erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel [7] der Ringschlußreaktion unterwirft. 60

Bei dieser Umsetzung kann ein Lösungsmittel verwendet werden, wobei es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergl., sowie halogenierte, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Chlorbenzol und dergl. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch aus zwei oder mehreren eingesetzt werden. 65

Das bei dieser Reaktion verwendete Kondensiermittel umfaßt beispielsweise Halogensulfonsäuren, Schwefelsäureanhydrid, Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure, Zinkchlorid, konz. Schwefelsäure, konz. Schwefelsäure-

Acetylchlorid und dergl. Die Menge des eingesetzten Kondensierungsmittels beträgt 1 bis 50 Mol/Mol Verbindung der Formel [7].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis 120°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

- (ii) Die Ringschlußreaktion kann auch erreicht werden durch Umsetzung der Verbindung der Formel [7] mit einem Säure-Halogenierungsmittel, wie Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder dergl., um ein Carbonsäurehalogenid zu bilden, und indem man anschließend das Carbonsäurehalogenid der Friedel-Crafts-Reaktion mit einer Lewisäure, wie Aluminiumchlorid oder dergl., unterwirft.

- (2) Die Verbindung der Formel [I-4] kann erhalten werden durch katalytische Hydrierung einer Verbindung der Formel [I-3].

Bei dieser Reaktion kann man ein Lösungsmittel einsetzen, welches ein beliebiges Lösungsmittel sein kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; organische Carbonsäuren, wie Essigsäure und dergl.; Ester, wie Ethylacetat und dergl.; Ether, wie Dioxan und dergl.; wäßrige Natriumhydroxidlösung; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder als Mischung von zwei oder mehreren verwendet werden.

Der bei dieser Umsetzung verwendete Katalysator umfaßt beispielsweise Palladium, Palladium-Kohle, Platin und Raneynickel und dergl. Die Menge an verwendetem Katalysator beträgt 0,01 bis 0,5 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-3].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis 100°C, vorzugsweise 20 bis 60°C, während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

### Produktionsverfahren 3

- (1) Die Verbindung der Formel [I-1] kann erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel [11] der Ringbildungsreaktion unterwirft. Die Ringbildungsreaktion kann beispielsweise nach den folgenden Verfahren durchgeführt werden.

- (i) Die Verbindung der Formel [11] wird mit einer Verbindung der Formel  $R^3COOR^{12}$  [a], worin  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung hat und  $R^{12}$  für ein Wasserstoffatom oder ein Esterrest in der Carboxylgruppe, z. B. eine Niederalkylgruppe oder dergl., steht, in Gegenwart einer Base umgesetzt, um ein  $\beta$ -Diketon zu erhalten, welches anschließend der Ringschlußreaktion unterworfen wird. Dabei erhält man die Verbindung der Formel [I-1].

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergl., sowie Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl. Diese Lösungsmittel können allein oder als Mischung von zwei oder mehreren eingesetzt werden. Die Verbindung der Formel [a] kann auch als Lösungsmittel verwendet werden.

Die bei dieser Reaktion verwendete Base umfaßt beispielsweise metallische Alkalien, wie metallisches Natrium, metallisches Kalium und dergl.; Alkalimetallhydride, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid und dergl.; sowie Alkalimetallamide, wie Natriumamid, Kaliumamid und dergl.

Die eingesetzten Mengen der Base und der Verbindung der Formel [a] betragen jeweils 1 bis 100 Mol/Mol Verbindung der Formel [11].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von -20 bis 150°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 48 Stunden durchgeführt werden.

Auch bei der anschließenden Ringschlußreaktion kann man einen Katalysator verwenden. Dieser umfaßt beispielsweise Wasserstoffhalogenide, wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und dergl.; Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und dergl.; Alkalimetallacetate, wie Natriumacetat, Kaliumacetat und dergl.; und Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dergl.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; organische Carbonsäuren, wie Essigsäure und dergl.; und Wasser. Diese Lösungsmittel können allein oder als Gemisch von zwei oder mehreren verwendet werden.

Die Menge an verwendetem Katalysator beträgt 0,1 bis 5 Mol/Mol Verbindung der Formel [11].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 20 bis 100°C während einer Zeit von 5 Minuten bis 2 Stunden durchgeführt werden.

Erforderlichenfalls kann die durch die Claisen-Kondensation erhaltene  $\alpha$ -Acyl-Form oder Ketoester-Form als Zwischenprodukt isoliert werden. In diesem Fall kann die angestrebte Verbindung der Formel [I-1] erhalten werden durch Behandlung des Zwischenprodukts mit einer Base oder einer Säure.

- (ii) Die Verbindung der Formel [11] wird mit einer Verbindung der Formel [b],  $(R^{3d}CO)_2O$  ( $R^{3d}$  bedeutet eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Phenylgruppe, wie für  $R^3$  definiert), und einer Verbindung der Formel [c],  $R^{3d}COOM^2$  ( $R^{3d}$  hat die vorstehend angegebene Bedeutung und  $M^2$  steht für ein Alkalimetall, wie Natrium, Kalium oder dergl.), umgesetzt, um eine Verbindung der Formel [I-1] zu erhalten, worin  $R^3$  für  $R^{3d}$  steht.

Diese Umsetzung kann gemäß der Allan-Robinson-Kondensation durchgeführt werden, beschrieben in J.Chem.Soc., Band 125, S. 2192 (1924), oder dergl.

Die verwendeten Mengen der Verbindungen der Formel [b] und [c] betragen 1 bis 50 Mol bzw. 1 bis 5 Mol/Mol Verbindung der Formel [11].

Diese Umsetzung kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis 200°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

Erforderlichenfalls kann die durch die Claisen-Kondensation erhaltene  $\alpha$ -Acyl-Form als Zwischenprodukt



isoliert werden. In diesem Fall kann die angestrebte Verbindung der Formel [I-1] durch Behandlung des Zwischenprodukts mit einer Base oder einer Säure erhalten werden.

(iii) Die Verbindung der Formel [11] wird mit einer Verbindung der Formel [d],  $\text{HXO}_4$  (X hat die oben angegebene Bedeutung), und einer Verbindung der Formel [e],  $\text{HC(OR}^{17})_3$  ( $\text{R}^{17}$  bedeutet Niederalkyl), umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird anschließend hydrolysiert, um eine Verbindung der Formel [I-1] zu erhalten, worin  $\text{R}^3$  für ein Wasserstoffatom steht. Diese Reaktion kann gemäß dem in Journal of Chemical Research (M), Seiten 864–872 (1978), angegebenen Verfahren durchgeführt werden.

(a) Bei dieser Reaktion kann die Verbindung der Formel [e] auch als Lösungsmittel eingesetzt werden.

Die verwendeten Mengen der Verbindungen der Formeln [d] und [e] betragen 1 bis 5 Mol bzw. 5 bis 100 Mol/Mol Verbindung der Formel [11].

Die obige Umsetzung kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis  $50^\circ\text{C}$  während einer Zeit von 10 Minuten bis 12 Stunden durchgeführt werden.

(b) Anschließend wird die auf diese Weise erhaltene Verbindung hydrolysiert, um eine Verbindung der Formel [I-1] zu erhalten, worin  $\text{R}^3$  für ein Wasserstoffatom steht.

(iv) Eine Verbindung der Formel [11], bei der  $\text{R}^4$  für  $-\text{COR}^{4b}$  ( $\text{R}^{4b}$  bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Alkoxy- oder heterocyclische Gruppe, wie für  $\text{R}^4$  definiert) oder für eine Nitrogruppe steht, wird mit einer Verbindung der Formel [f],  $(\text{CH}_3)_2\text{NCH(OR}^{17})_2$  ( $\text{R}^{17}$  hat die oben angegebene Bedeutung), umgesetzt, um eine Verbindung der Formel [I-1] zu erhalten, in der  $\text{R}^4$  für  $-\text{COR}^{4b}$  ( $\text{R}^{4b}$  hat die oben angegebene Bedeutung) oder für eine Nitrogruppe steht und  $\text{R}^3$  ein Wasserstoffatom ist.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Amide, wie N,N-Dimethylformamid und dergl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergl.; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergl.; Ether, wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran und dergl.; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch von zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Die verwendete Menge an Verbindung der Formel [f] beträgt 1 bis 5 Mol/Mol Verbindung der Formel [11].

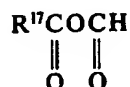
Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis  $100^\circ\text{C}$  während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

Die Verbindung der Formel [I-1], in der  $\text{R}^4$  für  $-\text{COR}^{4b}$  ( $\text{R}^{4b}$  hat die vorstehend angegebene Bedeutung) oder für eine Nitrogruppe steht und  $\text{R}^3$  ein Wasserstoffatom ist, kann auch durch Umsetzung der Verbindung der Formel [11], worin  $\text{R}^4$  für  $-\text{COR}^{4b}$  ( $\text{R}^{4b}$  hat die oben angegebene Bedeutung) oder eine Nitrogruppe steht, mit der Verbindung der Formel [e] und der Verbindung der Formel [b] erhalten werden. Diese Umsetzung kann gemäß dem in Chem.Pharm.Bull., 22, 331–336 (1974), angegebenen Verfahren durchgeführt werden.

Die verwendeten Mengen an Verbindungen der Formeln [e] und [b] betragen 1 bis 5 Mol bzw. 1 bis 50 Mol/Mol (Verbindung der Formel [11]).

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 20 bis  $150^\circ\text{C}$  während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

Ferner kann die Verbindung der Formel [11], worin  $\text{R}^4$  für  $-\text{COR}^{4b}$  ( $\text{R}^{4b}$  hat die oben angegebene Bedeutung) oder für eine Nitrogruppe steht, mit einer Verbindung der Formel [g],



( $\text{R}^{17}$  hat die oben angegebene Bedeutung), und einer Verbindung der Formel [h],  $\text{HCOOM}^2$  ( $\text{M}^2$  ist ein Alkalimetall, wie Natrium, Kalium oder dergl.), umgesetzt werden, um die Verbindung der Formel [I-1] zu erhalten, worin  $\text{R}^4$  für  $-\text{COR}^{4b}$  ( $\text{R}^{4b}$  hat die obige Bedeutung) oder für eine Nitrogruppe steht und  $\text{R}^3$  ein Wasserstoffatom ist. Diese Reaktion kann gemäß dem in Chem.Pharm.Bull., 22, 331–336 (1974), beschriebenen Verfahren erfolgen.

Die verwendeten Mengen an Verbindungen der Formeln [g] und [h] betragen 1 bis 100 Mol bzw. 1 bis 50 Mol/Mol Verbindung der Formel [11].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis  $100^\circ\text{C}$  während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

(v) Eine Verbindung der Formel [I-1], in der  $\text{R}^3$  für eine Hydroxylgruppe steht, kann durch Umsetzung der Verbindung der Formel [11] mit einer Verbindung der Formel [i],  $(\text{R}^{17}\text{O})_2\text{CO}$  ( $\text{R}^{17}$  hat die oben angegebene Bedeutung), in Gegenwart einer Base erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, sofern es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid und dergl.; Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan und dergl.; etc. Jedoch kann die obige Umsetzung auch in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden.

Die bei dieser Umsetzung verwendete Base umfaßt beispielsweise metallische Alkalien, wie metallisches Natrium, metallisches Kalium und dergl.; Alkalimetallamide, wie Natriumamid, Kaliumamid und dergl.; Alkalimetallalkoxide, wie Natriummethoxid, Natriumethoxid, Kalium-tert.-butoxid und dergl.; Alkalimetallhydride, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid und dergl.; etc.

Die verwendeten Mengen an Base und Verbindung der Formel [i] betragen 1 bis 10 Mol bzw. 1 bis 100 Mol/Mol Verbindung der Formel [11].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 20 bis  $150^\circ\text{C}$  während einer Zeit von

30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

(2) Die Verbindung der Formel [I-2] kann erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel [I-1] einer Reduktionsreaktion unterwirft.

Diese Reaktion kann gemäß dem bei Produktionsverfahren (2(2)) beschriebenen Verfahren durchgeführt werden.

#### Produktionsverfahren 4

Die Verbindung der Formel [I] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [16] mit einem reaktiven Derivat einer Verbindung der Formel [29] erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, sofern es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan und dergl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergl.; etc. Auch ein organisches Amin, wie Pyridin oder dergl., kann als Lösungsmittel eingesetzt werden.

Diese Umsetzung kann in Anwesenheit einer Base durchgeführt werden, die Alkalimetallhydride, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid und dergl.; Alkalimetallalkoxide, wie Natriummethoxid, Kaliumtert-butoxid und dergl.; organische Amine, wie Triethylamin, Pyridin und dergl.; Alkalimetallcarbonate, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat und dergl.; etc. umfaßt.

Das reaktive Derivat der Verbindung der Formel [29] umfaßt beispielsweise Säurehalogenide, Säureanhydride und dergl.

Die verwendeten Mengen an Base und reaktivem Derivat der Verbindung der Formel [29] betragen jeweils 1 bis 1,5 Mol/Mol Verbindung der Formel [16].

Die obige Reaktion kann bei einer Temperatur von  $-30$  bis  $150^{\circ}\text{C}$  während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden erfolgen.

#### Produktionsverfahren 5

Die Verbindung der Formel [I] kann durch Umsetzung der Verbindung der Formel [41] mit einer Verbindung der Formel [30] erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Umsetzung nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Amide, wie N,N-Dimethylformamid und dergl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergl.; Ketone, wie Aceton und dergl.; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; Collidin; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder als Mischung aus zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Bei dieser Reaktion kann eine Base verwendet werden. Diese umfaßt beispielsweise Alkalimetallalkoxide, wie Natriummethoxid, Natriumethoxid, Kalium-tert-butoxid und dergl.; Alkalimetallhydride, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid und dergl.; Alkalimetallcarbonate, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat und dergl.; etc.

Die verwendeten Mengen an Verbindung der Formel [30] und Base betragen 1 bis 5 Mol bzw. 1 bis 3 Mol/Mol Verbindung der Formel [41].

Die obige Reaktion kann auch unter Verwendung eines Katalysators, wie Kupferpulver, Kupfer(I)-oxid, Kupfer(I)-chlorid, Kupfer(I)-chlorid-8-hydroxychinolin oder dergl., in einem Verhältnis von 0,01 bis 2 Mol/Mol Verbindung der Formel [41] durchgeführt werden.

Eine Verbindung der Formel [I], worin  $\text{R}^5$  Pyridyl oder Phenyl bedeutet, kann durch Umsetzung eines 4-Pyridylpyridiniumchlorid-hydrochlorids oder Diphenyljodoniumbromids mit der Verbindung der Formel [41] erhalten werden.

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von  $-20$  bis  $160^{\circ}\text{C}$  während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

#### Produktionsverfahren 6

Die Verbindung der Formel [I-5] kann durch Umsetzung der Verbindung der Formel [27] mit Alkalihydrogenperoxid hergestellt werden. Diese Reaktion kann übrigens gemäß dem in Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 71, 1178—1183 (1951), beschriebenen Verfahren durchgeführt werden.

#### Produktionsverfahren 7

(1) Die Verbindung der Formel [I-7] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [I-6] mit einem Halogenierungsmittel erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Umsetzung nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Chloroform und dergl.; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; Ester, wie Ethylacetat und dergl.; organische Carbonsäuren, wie Essigsäure, Ameisensäure und dergl.; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch von zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Das bei der obigen Reaktion verwendete Halogenierungsmittel umfaßt beispielsweise Chlor, Brom, Sulfurylchlorid und dergl. Die Menge an verwendetem Halogenierungsmittel liegt bei 0,9 bis 1,1 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-6].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis  $100^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt 10 bis  $40^{\circ}\text{C}$ ,

während einer Zeit von 30 Minuten bis 3 Stunden durchgeführt werden.

(2) Die Verbindung der Formel [I-8] kann durch Umsetzung der Verbindung der Formel [I-7] mit einem Alkalimetallazid, wie Natriumazid oder dergl., oder Ammoniumazid hergestellt werden. Diese Umsetzung kann nach der in Chemical Abstracts, Band 89, 43022p, beschriebenen Methode erfolgen.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel eingesetzt werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Wasser; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergl.; Sulfolan; Nitrile, wie Acetonitril und dergl.; Ketone, wie Aceton und dergl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergl.; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan und dergl.; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder als Gemisch von zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Die verwendete Menge an Alkali- oder Ammoniumazid beträgt 1 bis 5 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-7].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis 100°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 12 Stunden durchgeführt werden.

#### Produktionsverfahren 8

Die Verbindung der Formel [I-9] kann durch Umsetzung der Verbindung der Formel [I-7] mit einer Verbindung der Formel [31] in Anwesenheit von Silbertetrafluorborat hergestellt werden.

Bei dieser Reaktion kann die Verbindung der Formel [31] als Lösungsmittel verwendet werden.

Die bei dieser Reaktion verwendeten Mengen an Silbertetrafluorborat und Verbindung der Formel [31] betragen 1 bis 5 Mol bzw. 10 bis 100 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-7].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 20 bis 100°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

#### Produktionsverfahren 9

Die Verbindung der Formel [I-11] kann hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel [I-10] einer Thioetherbildung in Anwesenheit einer Base unterwirft.

(i) Die Verbindung der Formel [I-11] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [I-10], worin Y ein Halogenatom bedeutet, mit einer Verbindung der Formel [j],  $R^9SH$  ( $R^9$  hat die oben angegebene Bedeutung), in Anwesenheit einer Base erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, sofern es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid, 1,2-Dichlorethan, Chloroform und dergl.; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid und dergl.; Ketone, wie Aceton und dergl.; Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran und dergl.; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch aus zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Die bei der obigen Reaktion verwendete Base umfaßt beispielsweise organische Basen, wie Triethylamin, Pyridin und dergl.; metallische Alkalien, wie metallisches Natrium, metallisches Kalium und dergl.; Alkalicarbonate, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dergl.; Alkalialkoxide, wie Natriummethoxid, Natriumethoxid, Kalium-tert-butoxid und dergl.; etc.

Die verwendeten Mengen an Base und Verbindung der Formel [j] betragen 1 bis 10 Mol bzw. 1 bis 5 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-10].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis 150°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

(ii) Die Verbindung der Formel [I-11] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [I-10], worin Y ein Wasserstoffatom bedeutet, mit einer Base und nachfolgende Umsetzung des Produkts mit einem Thioetherbildungsmittel hergestellt werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Umsetzung nicht nachteilig beeinflusst. Beispiele umfassen Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan und dergl.; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und dergl.; Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA); und dergl. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch aus zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Die bei der obigen Umsetzung verwendete Base umfaßt Organolithiumverbindungen, wie Butyllithium, Phenyllithium, Lithiumdiisopropylamin, Lithiumhexamethyldisilazan und dergl.; etc.

Das Thioetherbildungsmittel umfaßt auch Disulfide, wie Dimethylsulfid, Diphenylsulfid und dergl.; Thioisulfonate, wie Methylbenzothioisulfonat, Methylmethanthioisulfonat und dergl.; Sulfenylhalogenide, wie Phenylsulfenylchlorid, Methylsulfenylchlorid; etc.

Die verwendeten Mengen an Base und Thioetherbildungsmittel betragen jeweils 1 bis 10 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-10].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von -78 bis 0°C während einer Zeit von 1 bis 24 Stunden durchgeführt werden.

#### Produktionsverfahren 10

(1) Die Verbindung der Formel [I-12] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [I-8] oder eines reaktiven Derivats derselben mit einem Acylierungsmittel hergestellt werden.

Diese Acylierung kann durchgeführt werden, indem man beispielsweise eine Verbindung der Formel [I-8]

oder ein reaktives Derivat derselben mit einer Verbindung der Formel [k],  $R^{10}COOH$  ( $R^{10}$  hat die oben genannte Bedeutung), oder einem reaktiven Derivat derselben umsetzt.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, welches ein beliebiges Lösungsmittel sein kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid, 1,2-Dichlorethan, Chloroform und dergl.; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; Ester, wie Ethylacetat und dergl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergl.; Nitrile, wie Acetonitril und dergl.; organische Carbonsäuren, wie Essigsäure, Ameisensäure und dergl.; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch aus zwei oder mehreren verwendet werden.

Bei dieser Reaktion kann auch eine Base eingesetzt werden. Sie umfaßt beispielsweise organische Basen, wie Triethylamin, Pyridin; Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dergl.; Alkalimetallhydrogencarbonate, wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und dergl.

Das reaktive Derivat der Verbindung der Formel [I-8] umfaßt beispielsweise solche, die mittels eines herkömmlichen, bekannten, organischen Silylierungsmittel aktiviert wurden.

Das reaktive Derivat der Verbindung der Formel [k] umfaßt beispielsweise solche in der Carboxylgruppe, wie Säurehalogenide, gemischte Säureanhydride, Säureanhydride, aktive Ester, aktive Amide und dergl.; sowie solche, die durch Umsetzung der Verbindung der Formel [k] mit einem Vilsmeier-Reagens erhalten wurden.

Falls die Verbindung der Formel [k] oder ein Salz davon verwendet wird, kann die obige Acylierungsreaktion auch in Gegenwart eines herkömmlichen, bekannten Kondensierungsmittels, wie N,N-Dicyclohexylcarbodiimid oder dergl., erfolgen.

Die verwendete Menge an Verbindung der Formel [k] oder einem reaktiven Derivat derselben und die Menge an verwendeter Base betragen jeweils 1 bis 5 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-8] oder ihres reaktiven Derivats.

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von  $-20$  bis  $100^{\circ}C$  während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

Bei der Formylierung zur Bildung einer Verbindung der Formel [I-12], worin  $R^{10}$  ein Wasserstoffatom ist, kann ein übliches Formylierungsmittel verwendet werden, wie Ameisensäure-Essigsäureanhydrid, ein Ameisensäureester oder dergl.

(2) Die Verbindung der Formel [I-13] kann durch Umsetzung der Verbindung der Formel [I-12] mit einer Verbindung der Formel [32] oder [33] erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, das ein beliebiges Lösungsmittel sein kann, solange es die Umsetzung nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Amide, wie N,N-Dimethylformamid und dergl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergl.; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; Ketone, wie Aceton und dergl.; etc. Die Lösungsmittel können allein oder im Gemisch aus zwei oder mehreren verwendet werden.

Bei dieser Reaktion kann auch eine Base eingesetzt werden. Diese umfaßt beispielsweise Alkalimetallalkoxide, wie Natriummethoxid, Natriumethoxid, Kalium-tert.-butoxid und dergl.; Alkalimetallhydride, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid und dergl.; Alkalimetallcarbonate, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat und dergl.; etc.

Die verwendeten Mengen an Verbindung der Formel [32] oder [33] und an Base betragen 1 bis 5 Mol bzw. 1 bis 3 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-12].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von  $-20$  bis  $150^{\circ}C$  während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

(3) Die Verbindung der Formel [I-4] kann erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel [I-13] einer Deacylierungsreaktion unterwirft. Die Deacylierungsreaktion umfaßt beispielsweise die Hydrolyse und dergl.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, sofern es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Wasser; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergl.; Sulfolan; Nitrile, wie Acetonitril und dergl.; Ketone, wie Aceton und dergl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergl.; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan und dergl.; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch aus zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Diese Reaktion wird vorzugsweise in Anwesenheit einer Säure durchgeführt. Diese umfaßt beispielsweise Halogenwasserstoffe, wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff und dergl.; Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure und dergl.; organische Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure und dergl.; etc.

Die Menge an verwendeter Säure beträgt 0,5 bis 50 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-13].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von  $0$  bis  $150^{\circ}C$  während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

Durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [I-13], worin  $R^{10}$  für



( $n = 1, 2$  oder  $3$ ) oder



( $m = 2, 3$  oder  $4$ ), steht, wobei die Substituenten  $n\text{R}^{18}$  oder  $m\text{R}^{18}$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoffatome oder Gruppen bedeuten, die als Substituenten für  $\text{R}^5$  erwähnt wurden, gemäß dem in Organic Synthesis Col., Band V, Seiten 944–946, beschriebenen Verfahren, kann man eine Verbindung der Formel [I] erhalten, worin  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  eine 3- bis 7gliedrige, gegebenenfalls substituierte, heterocyclische Gruppe mit dem Stickstoffatom, an das die beiden gebunden sind, bilden.

#### Produktionsverfahren 11

Die Verbindung der Formel [I-6] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [I-15] mit einer Verbindung der Formel [34] oder [35] erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, das ein beliebiges Lösungsmittel sein kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind Wasser und die bei Produktionsverfahren 7(1) erwähnten Lösungsmittel.

Die verwendete Menge an Verbindung der Formel [34] oder [35] beträgt 1 bis 3 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-15].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von  $-20$  bis  $150^\circ\text{C}$  während einer Zeit von 5 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

Bei Verwendung von Chlorsulfonylisocyanat kann die bei der Reaktion erhaltene Verbindung mit einer herkömmlichen Säure behandelt werden, um sie in die angestrebte Verbindung der Formel [I-16] zu überführen.

#### Produktionsverfahren 12

(1) Die Verbindung der Formel [I-17] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [I-6] mit einem Halogenierungsmittel in einer Menge von 2 bis 2,5 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-6] hergestellt werden. Die Reaktion kann auf gleiche Weise wie bei Produktionsverfahren 7(1) erfolgen.

(2) Die Verbindung der Formel [I-18] kann durch Umsetzung der Verbindung der Formel [I-17] mit einer Base erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Umsetzung nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid, 1,2-Dichlorethan, Chloroform und dergl.; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; Ester, wie Ethylacetat und dergl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid und dergl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergl.; Pyridin, 2,6-Lutidin und dergl. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch aus zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Die bei dieser Reaktion verwendete Base umfaßt beispielsweise organische Basen, wie Triethylamin, Pyridin, 2,6-Lutidin, DBU; Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dergl. Die Menge an verwendeter Base beträgt 1 bis 5 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-17].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von  $20$  bis  $150^\circ\text{C}$  während einer Zeit von 10 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

(3) Die Verbindung der Formel [I-19] kann durch Umsetzung der Verbindung der Formel [I-18] mit einer Verbindung der Formel [36] hergestellt werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel eingesetzt werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; Ether wie Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan und dergl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid und dergl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergl.; Wasser und dergl. Diese Lösungsmittel können allein oder als Mischung aus zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Die Menge an Verbindung der Formel [36] beträgt 1 bis 50 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-8].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von  $-20$  bis  $80^\circ\text{C}$ , vorzugsweise  $-10$  bis  $30^\circ\text{C}$ , während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden erfolgen.

(4) Die Verbindung der Formel [I-20] kann durch Acylierung der Verbindung der Formel [I-19], worin  $\text{R}^6$  für ein Wasserstoffatom steht, auf gleiche Weise wie in dem Produktionsverfahren 10(1) beschrieben hergestellt werden.

#### Produktionsverfahren 13

(1) Die Verbindung der Formel [I-22] kann erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel [I-21] mit einem Halogenierungsmittel in einer Menge von 0,9 bis 1,5 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-21] auf gleiche Weise wie bei Produktionsverfahren 7(1) umsetzt.

(2) Die Verbindung der Formel [I-23] kann erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel [I-22] auf gleiche Weise wie bei Produktionsverfahren 10(1) acyliert.

(3) Die Verbindung der Formel [I-24] kann durch Umsetzung der Verbindung der Formel [I-23] mit einer Verbindung der Formel [37] hergestellt werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, das ein beliebiges Lösungsmittel sein kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Alkohole, wie Methanol, Ethanol

und dergl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid und dergl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergl.; Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan und dergl.; Wasser; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder als Gemisch aus zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Bei dieser Reaktion kann eine Base verwendet werden, die beispielsweise die in Produktionsverfahren 12(2) erwähnten, organischen Basen umfaßt.

Die Mengen an Verbindung der Formel [37] und an Base betragen jeweils 1 bis 3 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-23].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von  $-20$  bis  $150^{\circ}\text{C}$  während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden erfolgen.

Die Verbindung der Formel [37] kann innerhalb des Reaktionssystems hergestellt werden.

Auch die Verbindung der Formel [I-24], worin  $\text{R}^{3c}$  eine Cyanogruppe ist, kann in eine Verbindung der Formel [I-24], worin  $\text{R}^{3c}$  eine Carbamoyl-, Carboxyl- oder Alkoxycarbonylgruppe ist, mittels einer herkömmlicherweise bekannten Hydrolyse, Veresterungsreaktion oder dergl. überführt werden.

Die Verbindung der Formel [I-24], worin  $\text{R}^{3c}$  eine Azidogruppe ist, kann durch eine katalytische Hydrierung oder eine herkömmliche Reduktion mit Schwefelwasserstoff Triethylamin oder dergl. in eine Verbindung der Formel [I-24] überführt werden, worin  $\text{R}^{3c}$  eine Aminogruppe ist.

#### Produktionsverfahren 14

Die Verbindung der Formel [I-25] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [I-8] mit einer Verbindung der Formel [38] erhalten werden.

Diese Reaktion kann beispielsweise nach der in Organic Synthesis Col., Band V, Seiten 716—719, beschriebenen Methode erfolgen.

#### Produktionsverfahren 15

Die Verbindung der Formel [I-26] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [I-8] mit einer Verbindung der Formel [39] erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, das ein beliebiges Lösungsmittel sein kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflußt. Umfaßt sind beispielsweise die beim Produktionsverfahren 7(1) erwähnten Lösungsmittel; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon und dergl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergl.; Ether, wie 1,2-Diethoxyethan und dergl.; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder als Mischung von zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Bei dieser Reaktion kann auch eine Base verwendet werden. Diese umfaßt beispielsweise organische Basen, wie Triethylamin, Pyridin und dergl.; anorganische Basen, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dergl.; etc.

Die verwendeten Mengen an Verbindung der Formel [39] und Base betragen 1 bis 10 Mol bzw. 1 bis 2 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-8].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von  $-20$  bis  $150^{\circ}\text{C}$  während einer Zeit von 30 Minuten bis 10 Stunden erfolgen.

Bei Verwendung einer Verbindung der Formel [39], worin  $\text{R}^{6a}$  eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe ist, kann man ferner Alkalijodide, wie Natriumjodid, Kaliumjodid oder dergl.; Kupferpulver; eine Kupferverbindung, wie Kupfer(I)-oxid, Kupfer(I)-chlorid oder dergl., allein oder Gemisch von zwei oder mehreren als Reaktionsbeschleuniger zusetzen. Die Mengen davon betragen jeweils 0,01 bis 2 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-8].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von  $100$  bis  $200^{\circ}\text{C}$  während einer Zeit von 1 bis 15 Stunden erfolgen.

#### Produktionsverfahren 16

Die Verbindung der Formel [I-28] kann durch Nitrierung einer Verbindung der Formel [I-27] hergestellt werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, das beispielsweise Essigsäure, Essigsäureanhydrid und dergl. umfaßt.

Das bei dieser Reaktion verwendete Nitrierungsmittel umfaßt konz. Salpetersäure, rauchende Salpetersäure und dergl. und seine Menge beträgt 1 bis 5 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-27]. Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von  $0$  bis  $150^{\circ}\text{C}$  während einer Zeit von 10 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

#### Produktionsverfahren 17

Die Verbindung der Formel [I-29] kann durch übliche Reduktion einer Nitrogruppe in eine Verbindung der Formel [I-8] überführt werden.

#### Produktionsverfahren 18

Die Verbindung der Formel [I-31] kann erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel [I-30] oder ein reaktives Derivat derselben mit einer Verbindung der Formel [36] umsetzt. Das reaktive Derivat der Verbindung der Formel [I-30] umfaßt beispielsweise Säurehalogenide, Säureanhydride, gemischte Säurean-



ydride, aktive Ester, aktive Säureamide und reaktive Derivate, die durch Umsetzung der Verbindung der Formel [I-30] mit einem Vilsmeier-Reagens erhalten wurden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, das ein beliebiges Lösungsmittel sein kann, solange es die Umsetzung nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Wasser; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Chloroform und dergl.; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan und dergl.; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und dergl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergl.; Nitrile, wie Acetonitril und dergl.; Ester, wie Ethylacetat und dergl.; Pyridin, 2,6-Lutidin; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch von zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Bei dieser Reaktion kann eine Base verwendet werden. Diese umfaßt beispielsweise organische Basen, wie Triethylamin, DBU, Pyridin und dergl.; Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und dergl.; Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dergl.; etc. Ferner kann die Verbindung der Formel [36] als Base verwendet werden.

Wird die Verbindung der Formel [I-30] in Form einer freien Säure oder eines Salzes mit einer Stickstoff enthaltenden, organischen Base verwendet, kann die obige Reaktion auch mit einem geeigneten Kondensiermittel durchgeführt werden. Das Kondensiermittel umfaßt beispielsweise N,N'-Di-subst.-carbodiimide, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und dergl.

Die verwendete Menge an Verbindung der Formel [36] beträgt 1 bis 50 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-30] oder deren reaktivem Derivat.

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von  $-20$  bis  $150^{\circ}\text{C}$  während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden erfolgen.

#### Produktionsverfahren 19

Die Verbindung der Formel [I-33] kann durch Hydrolyse der Verbindung der Formel [I-32] mit einer Säure erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, das ein beliebiges Lösungsmittel sein kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Wasser und organische Carbon-säuren, wie Ameisensäure, Essigsäure und dergl. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch von zwei oder mehreren verwendet werden.

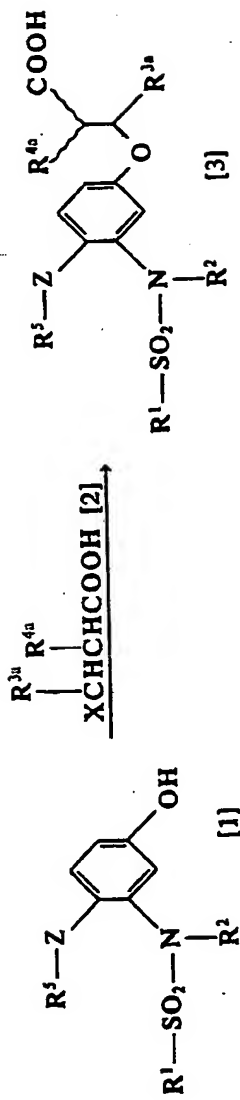
Die bei dieser Reaktion verwendete Säure umfaßt beispielsweise Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure und dergl.; Chlorwasserstoff; Bromwasserstoff; Polyphosphorsäure; Ameisensäure; Lewissäuren, wie Bortrifluorid, Titan-tetrachlorid und dergl.; etc. Die verwendete Menge an Säure beträgt 5 bis 100 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-32].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von  $20$  bis  $150^{\circ}\text{C}$  während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden erfolgen.

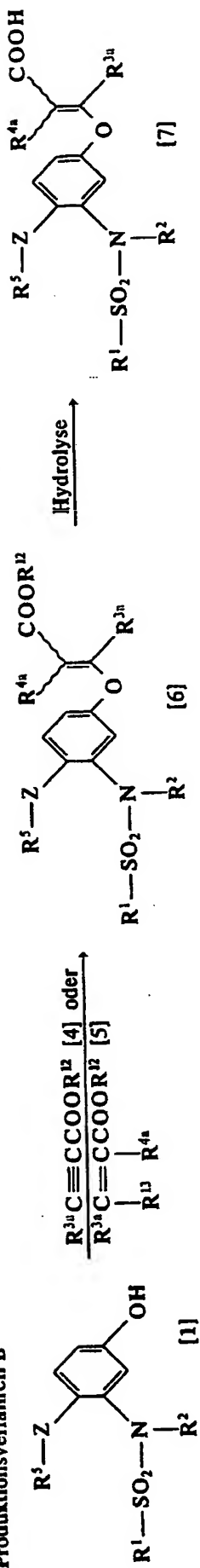
Die Ausgangsverbindungen und die Zwischenverbindungen können in Form von Salzen verwendet werden, und die Definition des Salzes der Verbindung der Formel [I], wie sie oben gegeben wurde, kann auch auf diese Salze angewendet werden.

Die Ausgangsverbindungen der Erfindung können beispielsweise nach den folgenden Produktionsmethoden hergestellt werden.

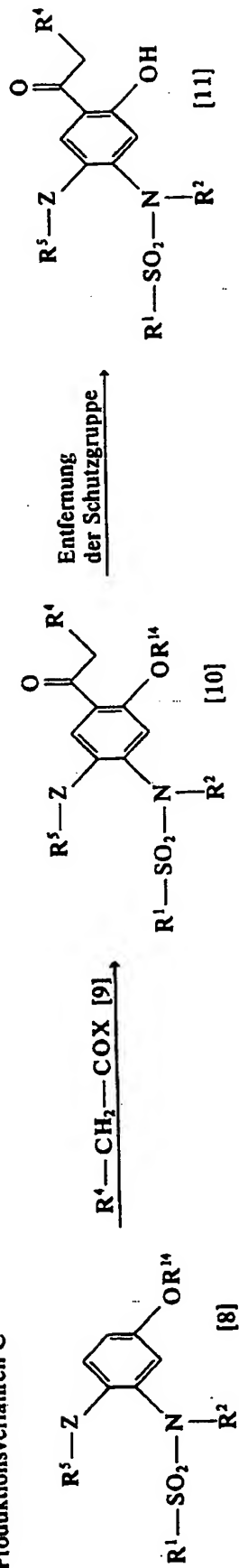
Produktionsverfahren A



Produktionsverfahren B



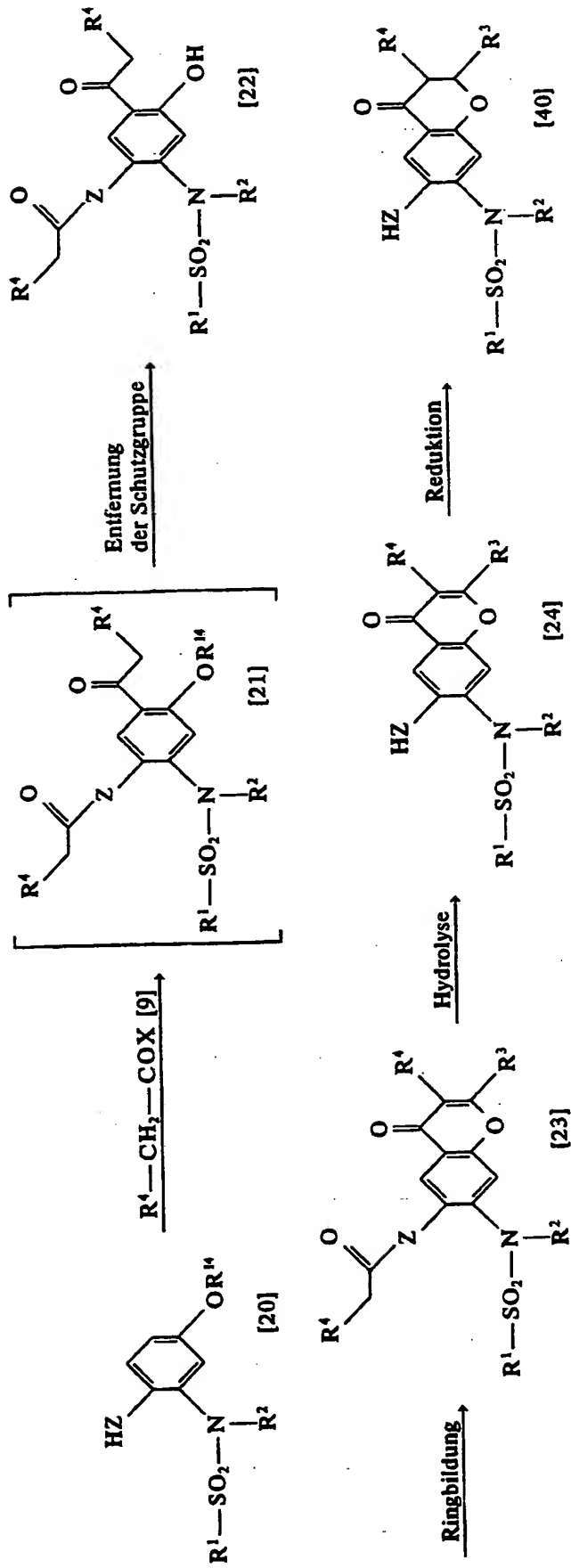
Produktionsverfahren C



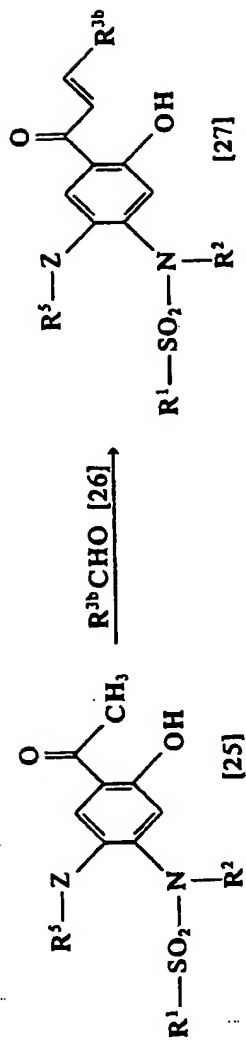




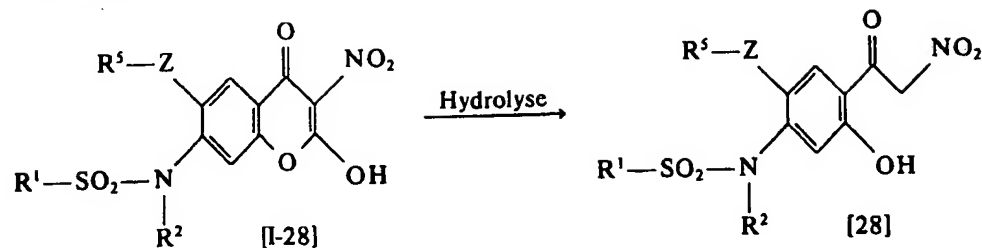
## Produktionsverfahren F



## Produktionsverfahren G



## Produktionsverfahren H



In den obigen Formeln haben Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>12</sup>, X und ~ die oben angegebenen Bedeutungen; R<sup>13</sup> steht für ein Halogenatom oder eine entfernbare Gruppe, wie eine Alkylsulfonyloxy- oder Arylsulfonyloxygruppe oder dergl.; R<sup>14</sup> bedeutet eine Hydroxyl-Schutzgruppe; R<sup>15</sup> stellt eine Acylgruppe dar; und R<sup>16</sup> bedeutet ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxyl-Schutzgruppe.

Die Hydroxyl-Schutzgruppen umfassen beispielsweise Niederalkylgruppen, wie Methyl, Ethyl und dergl., und Aralkylgruppen, wie Benzyl und dergl.

Es sei noch erwähnt, daß die Ausgangsverbindungen und die Zwischenprodukte bei den obigen Reaktionen auch in Form von Salzen eingesetzt werden können. Die oben angegebene Definition der Salze der Verbindung der Formel [I] kann auch auf diese Salze angewendet werden.

Im folgenden werden die jeweiligen Produktionsverfahren im Detail erläutert.

## Produktionsverfahren A

Die Verbindung der Formel [3] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [1] mit einer Verbindung der Formel [2] in Gegenwart einer Base hergestellt werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel eingesetzt werden, das ein beliebiges Lösungsmittel sein kann, sofern es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Wasser, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder eine Mischung von Wasser mit einem organischen Lösungsmittel (z. B. N,N-Dimethylformamid, Dioxan, Methanol, Ethanol oder dergl.).

Die bei der obigen Umsetzung eingesetzte Base umfaßt Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und dergl.; Alkalimetallalkoxide, wie Natriummethoxid, Natriumethoxid, Kalium-tert.-butoxid und dergl.; Alkalimetallhydride, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid und dergl.

Ein  $\beta$ -Propiolacton oder sein Derivat kann anstelle der Verbindung der Formel [2] eingesetzt werden.

Die verwendeten Mengen an Base und Verbindung der Formel [2] betragen 1 bis 10 Mol bzw. 1 bis 5 Mo/Mol Verbindung der Formel [1].

Die obige Reaktion kann bei einer Temperatur von 20 bis 100°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

Die als Ausgangsmaterial eingesetzte Verbindung der Formel [1] kann erhalten werden, indem man ein 3-Nitrophenol mit einer R<sup>5</sup>-Z-Gruppe in 4-Stellung, wobei R<sup>5</sup> und Z die oben angegebene Bedeutung haben (siehe japanische Patentanmeldung Kokai 203 079/82), einer herkömmlichen Reduktion der Nitrogruppe und Sulfonylierung unterwirft, wie sie vorstehen im Zusammenhang mit Produktionsverfahren 4 beschrieben wurde.

## Produktionsverfahren B

(1) Die Verbindung der Formel [6] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [1] mit einer Verbindung der Formel [4] oder [5] in Gegenwart einer Base erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Amide, wie N,N-Dimethylformamid und dergl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid und dergl.; HMPA; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Chloroform und dergl. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch aus zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Die bei der obigen Reaktion verwendete Base umfaßt metallische Alkalien, wie metallisches Natrium, metallisches Kalium und dergl.; Alkalimetallhydride, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid und dergl.; Alkalimetallalkoxide, wie Natriummethoxid, Natriumethoxid, Kalium-tert.-butoxid und dergl.; Alkalimetallcarbonate, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und dergl.; organische Amine, wie Triethylamin, DBU, Pyridin und dergl.; etc.

Die Mengen an Verbindungen der Formel [4] oder [5] und an Base betragen jeweils 1 bis 5 Mol/Mol Verbindung der Formel [1].

Die obige Reaktion kann bei einer Temperatur von -20 bis 150°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

Die bei der obigen Reaktion erhaltene Verbindung der Formel [6] umfaßt die cis-Form, die trans-Form und eine Mischung beider Formen, und sowohl die cis-Form, die trans-Form als auch die Mischung können als solche bei den anschließenden Reaktionen eingesetzt werden.

(2) Die Verbindung der Formel [7] kann durch Hydrolyse der Verbindung der Formel [6] erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, das ein beliebiges Lösungsmittel sein kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Wasser und Mischungen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln, wie Alkoholen, z. B. Methanol, Ethanol und dergl., und Ethern, z. B.

Dioxan, Tetrahydrofuran und dergl.

Diese Hydrolyse kann im allgemeinen mit einer anorganischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder dergl., durchgeführt werden. Die verwendete Menge an anorganischer Base beträgt 1 bis 50 Mol/Mol Verbindung der Formel [6].

Die obige Reaktion kann gewöhnlich bei einer Temperatur von 0 bis 100°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

Falls R<sup>4a</sup> für eine Alkoxy-carbonylgruppe steht, kann die Verbindung der Formel [6] direkt der gleichen Ringschlußreaktion unterworfen werden, wie bei Produktionsverfahren 2(1) angegeben, um eine Verbindung der Formel [I-3] zu erhalten.

10

#### Produktionsverfahren C

(1) Die Verbindung der Formel [10] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [8] mit einer Verbindung der Formel [9] in Gegenwart einer Lewissäure, wie Aluminiumchlorid, Bortrifluorid oder dergl., erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan und dergl.; organische Carbonsäuren, wie Essigsäure und dergl.; Schwefelkohlenstoff; Nitrobenzol; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch aus zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Die verwendeten Mengen an Verbindung der Formel [9] und an Lewissäure betragen 1 bis 1,2 Mol bzw. 1 bis 5 Mol/Mol Verbindung der Formel [8].

Die obige Reaktion kann gewöhnlich bei einer Temperatur von 0 bis 150°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

Darüber hinaus kann die Verbindung der Formel [11] erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel [10] einer herkömmlichen Schutzgruppen-Entfernungsreaktion unterwirft.

Die Verbindung der Formel [8] kann auch erhalten werden, indem man beispielsweise ein 3-Nitroanisol mit einer R<sup>5</sup>-Z-Gruppe, bei der R<sup>5</sup> und Z die obige Bedeutung haben, einer herkömmlichen Reduktion der Nitrogruppe und anschließend der Sulfonylierung unterwirft (siehe J.Chem.Soc., 581—588 [1960]; Helv.Chim.Acta. 61, 2452—2462 [1978]; J.Chem.Soc., 885—889 [1959]; Helv.Chim.Acta. 48, 336—347 [1965], und Chemical Abstracts, 40, 2806 [3] [1946]).

30

#### Produktionsverfahren D

Die Verbindung der Formel [15] kann erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel [12] mit einer Verbindung der Formel [2] gemäß den in Produktionsverfahren 1 und Produktionsverfahren A beschriebenen Methoden umsetzt, um eine Verbindung der Formel [13] zu erhalten, anschließend die Verbindung der Formel [13] der Ringschlußreaktion unterwirft und die dabei erhaltene Verbindung der Formel [14] der Dehydrierung unterzieht.

Die Verbindung der Formel [16a] kann erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel [15] einer Deacylierungsreaktion in Anwesenheit eines sauren Katalysators unterwirft.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel eingesetzt werden, das Wasser und Mischungen von Wasser mit organischen Lösungsmitteln, wie Methanol, Ethanol, Dioxan, Tetrahydrofuran und dergl., umfaßt.

Der bei dieser Reaktion eingesetzte saure Katalysator umfaßt Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure und dergl., und organische Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure und dergl.

Die Menge an saurem Katalysator beträgt 0,1 bis 50 Mol/Mol Verbindung der Formel [15].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis 150°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

50

#### Produktionsverfahren E

Die Verbindung der Formel [19] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [17] mit einer Verbindung der Formel [18] in Gegenwart einer Base erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel eingesetzt werden, das ein beliebiges Lösungsmittel sein kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid und dergl.; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; etc. Die Verbindung der Formel [18] kann auch als Lösungsmittel verwendet werden.

Die bei dieser Reaktion eingesetzte Base umfaßt beispielsweise Alkalimetalle, wie metallisches Natrium, metallisches Kalium und dergl.; Alkalimetallamide, wie Natriumamid, Kaliumamid und dergl.; Alkalimetallalkoxide, wie Natriummethoxid, Natriumethoxid, Kalium-tert.-butoxid und dergl.; Alkalihydride, wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid und dergl.; etc.

Die verwendeten Mengen an Base und Verbindung der Formel [18] betragen 1 bis 10 Mol bzw. 1 bis 100 Mol/Mol Verbindung der Formel [17].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 20 bis 150°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

Falls R<sup>16</sup> für eine Hydroxyl-Schutzgruppe steht, kann die Verbindung der Formel [19] auch hergestellt werden, indem man die Verbindung der Formel [17] mit der Verbindung der Formel [18] auf die oben beschriebene Weise umsetzt und anschließend das Reaktionsprodukt einer herkömmlichen Schutzgruppen-Entfernungsreaktion

tion unterwirft.

Die Verbindung der Formel [17] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [1] mit Bortrifluorid-Essigsäure, Aluminiumchlorid-Essigsäureanhydrid oder dergl. erhalten werden.

Diese Reaktion wird durchgeführt unter Anwendung der Fries-Umlagerungsreaktion gemäß dem Verfahren, das beispielsweise in Chem. Ber., Band 95, S. 1413 (1962), Jean Mathieu, Jean Weill-Raynal, "Formation of C-C-Bonds", Band III, S. 384—453, publiziert von Georg Thieme Publishers, oder dergl. beschrieben ist.

#### Produktionsverfahren F

(1) Die Verbindung der Formel [21] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [20] mit einer Verbindung der Formel [9] in Anwesenheit einer Lewisäure, wie Aluminiumchlorid, Bortrifluorid oder dergl., erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid, 1,2-Dichlorethan und dergl.; Schwefelkohlenstoff; Nitrobenzol; und dergl. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch aus zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Die verwendeten Mengen an Verbindung der Formel [9] und an Lewisäure betragen 2 bis 10 Mol bzw. 2 bis 5 Mol/Mol Verbindung der Formel [20].

Die obige Reaktion kann bei einer Temperatur von 0 bis 150°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

Darüber hinaus kann die Verbindung der Formel [22] erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel [21] einer üblichen Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe unterwirft.

(2) Die Verbindung der Formel [23] kann erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel [22] der gleichen Reaktion wie in Produktionsverfahren 3 unterwirft.

Ferner kann die Verbindung der Formel [24] hergestellt werden, indem man die Verbindung der Formel [23] einer herkömmlichen Hydrolyse unterzieht.

(3) Die Verbindung der Formel [40] kann erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel [24] der gleichen Reaktion wie in Produktionsverfahren 2(2) unterwirft.

Die Verbindung der Formel [20] kann auch erhalten werden, indem man beispielsweise 3-Nitroanisol mit einer H-Z-Gruppe, wobei Z die oben definierte Bedeutung hat, einer herkömmlichen Reduktion der Nitrogruppe und anschließend der Sulfonylierung unterwirft, wie sie vorstehend im Zusammenhang mit Produktionsverfahren 4 erwähnt wurde.

#### Produktionsverfahren G

(1) Die Verbindung der Formel [27] kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [25] mit einer Verbindung der Formel [26] in Gegenwart einer Base erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel verwendet werden, das ein beliebiges Lösungsmittel sein kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Wasser; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl.; etc. Diese Lösungsmittel können allein oder im Gemisch aus zwei oder mehreren eingesetzt werden.

Die bei der obigen Reaktion eingesetzte Base umfaßt beispielsweise Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und dergl.; Alkalimetallalkoxide, wie Natriummethoxid; Natriumethoxid, Kaliumtert.-butoxid und dergl.; etc.

Die Mengen an Base und Verbindung der Formel [26], die eingesetzt werden, betragen 1 bis 10 Mol bzw. 1 bis 100 Mol/Mol Verbindung der Formel [25].

Die obige Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur von 0 bis 100°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

#### Produktionsverfahren H

Die Verbindung der Formel [28] kann durch Hydrolyse der Verbindung der Formel [I-28] mit einem Alkalimetallhydroxid, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder dergl., erhalten werden.

Bei dieser Reaktion kann ein Lösungsmittel eingesetzt werden, bei dem es sich um ein beliebiges Lösungsmittel handeln kann, solange es die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst. Umfaßt sind beispielsweise Wasser und Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergl. Diese Lösungsmittel können allein oder als Gemisch aus zwei oder mehreren verwendet werden.

Die bei dieser Reaktion eingesetzte Menge an Alkalihydroxid beträgt 2 bis 50 Mol/Mol Verbindung der Formel [I-28].

Die obige Reaktion kann gewöhnlich bei einer Temperatur von 0 bis 100°C während einer Zeit von 30 Minuten bis 24 Stunden durchgeführt werden.

Zusätzlich zu den oben erwähnten Produktionsverfahren kann die Verbindung der Formel [1] erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel [I-8] mit (i) einem Alkyliminoacetat oder Iminoessigsäurechlorid, (ii) Cyanamid oder (iii) einem Alkylisothioharnstoff nach dem in den folgenden drei Literaturstellen (i) bis (iii) beschriebenen Verfahren umsetzt.

- (i) Synthetic Organic Chemistry, publiziert von John Wiley & Sons, Inc., 1953, Seiten 634—639;
- (ii) Ann. 442, S. 144 (1925);

## (iii) Organic Synthesis Col., Band III, Seiten 440—442.

Darüber hinaus kann man die erfindungsgemäße Verbindung und die Ausgangsverbindungen dafür jeweils in andere angestrebte Verbindungen und andere Ausgangsverbindungen umwandeln, indem man sie in einer zweckentsprechenden Kombination von herkömmlichen Verfahren der Oxidation, Reduktion, Dehydrierung, Hydrolyse, Halogenierung, Alkylierung, Acylierung, Amidierung, Alkylsulfonylierung, Alkenylsulfonylierung, Arylsulfonylierung, Veresterung, Iminierung, Dealkylierung, Bildung von heterocyclischem Ring und dergl. unterwirft.

Die Verbindungen der Formel [I], bei denen  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  Aldehyd-, Acyl-, Cyano-, Carbamoyl- oder Carboxylgruppen sind oder aufweisen, können in andere angestrebte Verbindungen umgewandelt werden. So können beispielsweise die Verbindungen der Formel [I], bei denen  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  Aldehydgruppen sind oder aufweisen, in andere angestrebte Verbindungen umgewandelt werden, bei denen  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  Carboxyl-, Nitril-, Halogen-, Nitro- oder Hydroxylgruppen sind oder aufweisen, und zwar gemäß den in Tetrahedron Lett., 1187—1190 (1974); Synth.Comm., 10, 889—895 (1980); Tetrahedron, 30, 3563—3568 (1974); Curr.sci., 49, 18—19 (1980); Tetrahedron Lett., 1995—1998 (1973); US-PSen 41 96 128 und 39 06 005, AU-PS 5 16 897 und dergl. beschriebenen Verfahren.

Ferner können die Verbindungen der Formel [I], bei denen  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  Acylgruppen sind oder aufweisen, in Verbindungen umgewandelt werden, bei denen  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  Alkenylgruppen sind oder aufweisen, indem man beispielsweise die Wittig-Reaktion durchführt.

Diese Reaktion kann gemäß dem in Organic Reaction, 14, 270—490, beschriebenen Verfahren erfolgen.

Alternativ kann die Acylgruppe in einen korrespondierenden Alkohol umgewandelt werden, indem man die Grignard-Reaktion durchführt.

Diese Reaktion kann gemäß dem in Jikken Kagaku Kouza, Band 18, herausgegeben von Japan Chemical Society, Yuuki Kagoubutsu no Hannou (Reaktion of Organic Chemistry), Seiten 363—408, publiziert von Maruzen, beschriebenen Verfahren durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel [I], bei denen  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  Carboxylgruppen sind oder aufweisen, können in solche umgewandelt werden, bei denen  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  Amino- oder Alkoxycarbonylaminogruppen sind oder aufweisen, indem man die Curtius-Umlagerung durchführt.

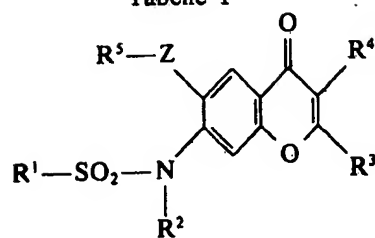
Diese Reaktion kann gemäß dem in Organic Reaction, 3, 337—449, beschriebenen Verfahren erfolgen.

Falls die oben erwähnten Verbindungen Hydroxyl-, Amino- oder Carboxylgruppen aufweisen, können diese Gruppen durch Schutzgruppen geschützt sein, wie sie beispielsweise in T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis (1981), publiziert von John Wiley & Sons, Inc., beschrieben sind.

Die Verbindungen der Formel [I] können oral oder parenteral auf herkömmliche Weise verabreicht werden, und zwar in Form von Kapseln, Pulvern, Granulaten, Pillen, Tabletten, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Kataplasmen, Salben, Injektionen, Augentropfen, Einreibungsmitteln, Sirupen oder Suppositorien. Das Verfahren der Verabreichung, die Dosis und die Anzahl der Verabreichungen können in zweckentsprechender Weise variiert werden, je nach dem Alter und den Symptomen eines Patienten. Im allgemeinen kann die Verbindung in mehreren Portionen am Tag in einer Dosis von etwa 5,0 bis etwa 1000 mg/Erwachsenem verabreicht werden.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die in der folgenden Tabelle 1 angegeben sind, wurden bei den anschließenden Tests eingesetzt, wobei die angegebenen Testergebnisse erhalten wurden.

Tabelle 1



Verbindung Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
1	CH <sub>3</sub> —	H	H	H		O
4	CH <sub>3</sub> —	H	H	CH <sub>3</sub> S—		O
12	CH <sub>3</sub> —	H	H	H		N H
34	CH <sub>3</sub> —	H	H			O
39	CH <sub>3</sub> —	H	H			O
40	ClCH <sub>2</sub> —	H	H			O
46	CH <sub>3</sub> —	H	H			O
61	CH <sub>3</sub> —	H	CH <sub>3</sub> —			O
88	CH <sub>3</sub> —	H	H			S
94	CH <sub>3</sub> —	H	H	H		O
9	CH <sub>3</sub> —	H	CH <sub>3</sub> —	H		O
96	CH <sub>3</sub> —		H	H		O
99	CH <sub>3</sub> —	H	H			O
100	CH <sub>3</sub> —	H	H			O
101	CH <sub>3</sub> —	H	H			O
122	CH <sub>3</sub> —	H	H			O

## 1. Entzündungshemmende Wirkung

## (1) Karragheenin-induziertes Pfotenödem

Die Hemmwirkung wird gemäß dem Verfahren von C.A. Winter et. al. (Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, Band 111, S. 544 [1962]) untersucht.

Männlichen Ratten vom Donryu-Stamm (Körpergewicht = 90 bis 120 g, 6 bis 7 Ratten/Gruppe), welche über Nacht gefastet hatten, wird eine Testverbindung, suspendiert in 0,5% (Gew./Vol.) wäßriger Carboxymethylcellulose-Lösung, in einer Menge von 1 ml/100 g Körpergewicht oral verabreicht. Nach einer Stunde werden 0,1 ml eines 1%igen Karragheenins in die Subplantarregion der linken Hinterpfote injiziert. 3 h nach der Karragheenin-Injektion wird das Pfotenvolumen plethysmographisch bestimmt und die prozentuale Schwellung wird, ausgehend von dem Volumen vor der Injektion, bestimmt. Die prozentuale Hemmung wird gemäß der folgenden Gleichung berechnet:

$$\text{Hemmung(\%)} = \left( 1 - \frac{\text{prozentuale Schwellung bei der Gruppe mit verabreichter Testverbindung}}{\text{prozentuale Schwellung bei der Kontrollgruppe}} \right) \times 100$$

Das Ergebnis ist in Tabelle 2 angegeben, ausgedrückt durch den nachstehenden Hemmeffekt, der auf der prozentualen Hemmung (x%) basiert.

—:  $x < 10$ ,  
 ±:  $10 \leq x < 15$ ,  
 +:  $15 \leq x < 20$ ,  
 ++:  $20 \leq x < 30$ ,  
 +++:  $30 \leq x < 40$ ,  
 ++++:  $x \geq 40$ .

Tabelle 2

## Hemmwirkung gegen Karragheenin-induziertes Pfotenödem

Verbindung	Dosis (mg/kg)	Hemmwirkung
1	10	+++
4	10	++
12	10	+++
34	10	++++
39	10	++++
40	10	++++
46	10	++++
45	10	+
61	10	+++
88	10	+++
94	10	++
9	10	+++
96	10	++++
50	10	++++
100	10	+++
101	10	++
122	10	++
IM*)	10	++++
55	(Kontrolle)	

\*) IM = Indomethacin

## (2) Adjuvans-induzierte Arthritis

Diese Hemmwirkung wird gemäß dem Verfahren von E.M. Glenn (American Journal of Veterinary Research, Band 27, S. 339 [1966]) untersucht.

Männliche Ratten vom Westar-Lewis-Stamm (Körpergewicht = 190 bis 230 g, 5 Ratten/Gruppe) wird intradermal 0,1 ml einer Suspension von hitzegetötetem *Mycobacterium tuberculosis* in flüssigem Paraffin mit einer Konzentration von 6 mg/ml als Adjuvans in die Wurzel des Schwanzes injiziert. 18 Tage nach der Adjuvans-Injektion werden die Ratten auf der Basis des Volumens beider Hinterpfoten klassifiziert. Dann wird eine Suspension der Testverbindung in 0,5% (Gew./Vol.) wäßriger Carboxymethylcellulose-Lösung den klassifizierten Ratten oral in einer Menge von 1 ml/10 g Körpergewicht einmal am Tag während 7 aufeinanderfolgenden



Tagen (siehe Tabelle 3) oder 4 aufeinanderfolgenden Tagen (siehe Tabelle 4) verabreicht. Am Tag nach der letzten Verabreichung wird das Volumen der beiden Hinterpfoten gemessen, und auf gleiche Weise wie oben bei (1) beschrieben wird der Hemmeffekt bestimmt. Es sei darauf hingewiesen, daß das in den Tabellen 3 und 4 gezeigte Ergebnis ausgedrückt ist als der Hemmeffekt, basierend auf der unten angegebenen prozentualen Hemmung (x%).

Hemmung (x%)

—:  $x < 10$ ,  
 $\pm$ :  $10 \leq x < 15$ ,  
 $+$ :  $15 \leq x < 20$ ,  
 $++$ :  $20 \leq x < 30$ ,  
 $+++$ :  $30 \leq x < 40$ ,  
 $++++$   $x \geq 40$ .

Tabelle 3

Hemmeffekt gegen Adjuvans-Arthritis

Verbindung Nr.	Dosis (mg/kg)	Hemmwirkung
1	10	+++
94	10	++++
9	10	++++
96	10	++++
IM*) (Kontrolle)	1	+++

\*) IM = Indomethacin

Tabelle 4

Hemmeffekt gegen Adjuvans-Arthritis

Verbindung Nr.	Dosis (mg/kg)	Hemmwirkung
4	3	++
12	3	+++
34	3	+++
39	3	++
40	3	++
46	3	++
61	10	+++
88	10	++
99	3	++
100	10	++
101	10	++
122	3	++
IM*) (Kontrolle)	3	+++

\*) IM = Indomethacin

## 2. Ulcusbildungseffekt

Männlichen Ratten vom Wistar-Stamm (Körpergewicht = 180 bis 230 g, 7 bis 8 Ratten/Gruppe), welche 24 h bei freiem Zugang zu Wasser gefastet hatten, wird eine Testverbindung, suspendiert in 0,5% (Gew./Vol.) wäßriger Carboxymethylcellulose-Lösung, in einer Menge von 1 ml/100 g Körpergewicht oral verabreicht. Die Ratten werden 24 h von Futter und Wasser ferngehalten und dann getötet durch Delokation der Cervicalvertebrae. Anschließend wird der Magen entfernt und in 1% (Vol./Vol.) Formalinlösung 30 min fixiert. Der Magen wird entlang der größeren Krümmung aufgespalten und die Länge (mm) der auf der Magenschleimhaut gebildeten Erosion und Ulcusbildung wird mittels eines Stereomikroskops gemessen. Die Gesamtsumme der Längen (1 mm) wird bestimmt. Daraus wird der Ulcusbildungsindex auf der Basis der folgenden Skala ermittelt:

- 0:  $\ell < 0,5$ ,  
 1:  $0,5 \leq \ell < 1$ ,  
 2:  $1 \leq \ell < 2$ ,  
 3:  $2 \leq \ell < 3$ ,  
 5 4:  $3 \leq \ell < 5$ ,  
 5:  $5 \leq \ell < 7$ ,  
 6:  $7 \leq \ell < 10$ ,  
 7:  $10 \leq \ell < 15$ ,  
 8:  $15 \leq \ell < 25$ ,  
 10 9:  $25 \leq \ell < 40$ ,  
 10:  $\ell \geq 40$ .

Anschließend wird bei jeder Testverbindung ein  $UD_{50}$ -Wert (mg/kg) bestimmt. Dabei handelt es sich um die Dosis der Testverbindung, welche einen Ulcusbildungsindex 5 induziert. Die erhaltenen Ergebnisse sind in  
 15 Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5

## Ulcusbildungseffekt

Verbindung Nr.	$UD_{50}$ (mg/kg)
1*)	> 300
25 34	> 500
39	> 500
46	> 500
94*)	> 300
99	> 500
30 IM (Kontrolle)	4,3

\*) Die Ratten wurden 5 h von Futter und Wasser ferngehalten und dann untersucht.

## 3. Akute Toxizität

Männliche Mäuse vom ICR-Stamm (Körpergewicht = 20 bis 25 g, 4 Wochen alt, 3 Mäuse/Gruppe) werden zur Bestimmung der oralen akuten Toxizität verwendet. Eine Testverbindung, suspendiert in 0,5% (Gew./Vol.) wäßriger Carboxymethylcellulose-Lösung, wird den Mäusen oral in einer Menge von 0,2 ml/10 g Körpergewicht verabreicht. Nach der Verabreichung werden allgemeine Symptome über einen Zeitraum von einer Woche beobachtet. Mit Testverbindungen Nr. 1, 34, 39, 46, 94 und 99 wird selbst bei einer Dosis von 500 mg/kg kein Todesfall festgestellt. Es werden ferner keine Verhaltensänderungen beobachtet.

45  $LD_{50}$ -Werte dieser Testverbindungen betragen über 500 mg/kg. Es sei darauf hingewiesen, daß der  $LD_{50}$ -Wert von Indomethacin 25 mg/kg beträgt.

Aus den obigen Ergebnissen wird deutlich, daß die erfindungsgemäße Verbindung ausgezeichnete pharmakologische Effekte aufweist und in hohem Maße sicher ist. Sie hat einen sehr breiten Sicherheitsbereich im Vergleich zu Indomethacin. Die erfindungsgemäße Verbindung ist folglich der Vergleichsverbindung hinsichtlich pharmakologischer Effekte und Sicherheit eindeutig überlegen.

50 Die folgenden Bezugsbeispiele und Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

In den Beispielen bezieht sich das Lösungsmittel-Mischungsverhältnis in allen Fällen auf das Volumen. Das Trägermaterial bei der Säulenchromatographie ist ein Silicagel von Merck Co. (Kieselgel 60, Art. 7734).

In den Beispielen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

- 55 Me = Methyl  
 Et = Ethyl  
 i-Pr = Isopropyl  
 Ac = Acetyl  
 IPA = Isopropylalkohol  
 60 IPE = Diisopropylether  
 Bz = Benzoyl  
 DMF = N,N-Dimethylformamid  
 DMSO = Dimethylsulfoxid  
 t-Bu = tert.-Butyl

Die in eckigen Klammern angegebene Substanz ist ein Umkristallisations-Lösungsmittel.

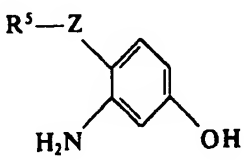
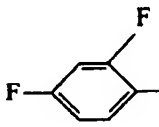
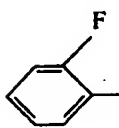
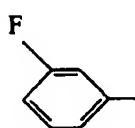
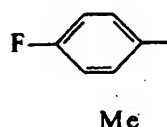
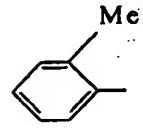
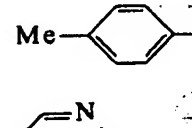
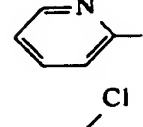
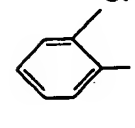
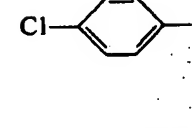
## Bezugsbeispiel 1

(1) 120 ml Ethanol und 120 ml Wasser werden zu 23,1 g 3-Nitro-4-phenoxyphenol gegeben. Das Gemisch wird durch Erhitzen bei 60°C in eine Lösung überführt. 2,3 ml 4 N Chlorwasserstoffsäure werden zugesetzt. Während man die Reaktionstemperatur bei 65 bis 70°C hält, gibt man 16,8 g eines Eisenpulvers in Portionen während 20 min zu. Es wird 30 min bei der gleichen Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird heiß filtriert. 50 ml Wasser werden zu dem Filtrat gegeben und das Gemisch wird stengelassen. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Man erhält 16,5 g (Ausbeute 82,1%) 3-Amino-4-phenoxyphenol mit einem Schmelzpunkt (Fp.) von 156 bis 157°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3320, 1590, 1453, 1230.

Die in Tabelle 6 gezeigten Verbindungen werden auf gleiche Weise erhalten.

Tabelle 6

			
R <sup>5</sup>	Z	Fp. (°C)	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$
	O	147,1–147,8 [wäßriges Ethanol]	3400, 3325, 3080, 1600, 1500, 1460
	O	113,5–115 [50%iges wäßriges Ethanol]	3390, 3325, 1595, 1490, 1450, 1205
	O	130–131 [50%iges wäßriges Ethanol]	3390, 3300, 1590, 1500, 1440, 1205
	O	154–155 [50%iges wäßriges Ethanol]	3390, 3300, 1585, 1495, 1460, 1210
	O	138–139 [IPE-n-Hexan]	3380, 3300, 1585, 1500, 1480, 1445, 1225, 1205, 1175
	O	160–163 [Benzol]	3380, 3300, 1600, 1490, 1450, 1220, 1200
	S	141–143	3475, 3360, 1610, 1570, 1210
	O	ölig	(rein) 3480, 3375, 1620, 1505, 1470, 1230, 1210
	O	ölig	(rein) 3480, 3375, 1620

(2) 20,1 g 3-Amino-4-phenoxyphenol und 23,7 g Pyridin werden in 200 ml Methylenchlorid aufgelöst. Zu der

resultierenden Lösung gibt man unter Eiskühlung tropfenweise ein Lösung von 12,6 g Methansulfonylchlorid in 60 ml Methylenchlorid bei der gleichen Temperatur während 30 min. Das Gemisch wird 2 h bei der gleichen Temperatur umgesetzt. 200 ml Wasser werden zugegeben und dann wird 4 N Chlorwasserstoffsäure zugesetzt, um den pH auf 3 einzustellen. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und dann mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird die organische Schicht unter vermindertem Druck zur Entfernung des Lösungsmittels destilliert. Die resultierenden Kristalle werden aus Benzol umkristallisiert. Man erhält 23,7 g (Ausbeut 84,9%) 3-Methylsulfonylamino-4-phenoxyphenol, Fp. 138 bis 140° C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3440, 3250, 1318, 1215, 1150.

10 Auf gleiche Weise werden die in Tabelle 7 aufgeführten Verbindungen erhalten.

15

20

25

30

35

40

45

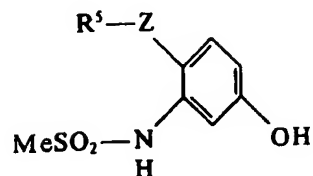
50

55

60

65

Tabelle 7



$\text{R}^5$	Z	Fp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$
	O	158,9–159,7 [Benzol]	3460, 3250, 1600, 1487
	O	131–132 [Benzol]	3450, 3270, 1320, 1200, 1140
	O	118–119 [Benzol]	3440, 3250, 1590, 1310, 1210, 1150
	O	159–160 [Benzol]	3460, 3250, 1600, 1487
	O	111–116 [Toluol-n-Hexan]	3380, 3200, 1600, 1490, 1300, 1265, 1230, 1195, 1150, 1140, 1110
	O	101–103 [Toluol]	3425, 3250, 1600, 1490, 1390, 1320, 1220, 1150
	S	169–170,5	3300, 1575, 1445, 1330, 1150
*)	O	ölig	(rein) 3400, 3250, 1500, 1440, 1320, 1275, 1215, 1160
*)	O	176–177 [IPA]	3260, 1470, 1420, 1330, 1245, 1165, 1150
	O	118–119 [Ethanol]	3280, 1610, 1500, 1390, 1330, 1220, 1150
	O	108–109 [Toluol]	3240, 1490, 1475, 1380, 1320, 1215, 1155

\*) Diese Verbindungen werden auf gleiche Weise wie in Bezugsbeispiel 1(1) und (2) erhalten.

## Bezugsbeispiel 2

Man löst 20,1 g 3-Amino-4-phenoxyphenol in 60 ml Essigsäure. Dazu gibt man unter Eiskühlung 30 ml Essigsäureanhydrid und rührt 1 h bei 20 bis 25°C. Die Mischung wird zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck destilliert. Die resultierenden Kristalle werden aus Toluol umkristallisiert. Man erhält 22,6 g (Ausbeute 93%) 3-Acetylamino-4-phenoxyphenol, Fp. 151 bis 153°C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3440, 3190, 1665, 1605, 1540, 1450, 1238, 1215.

## Bezugsbeispiel 3

(1) 3-Nitro-4-phenoxyanisol wird der gleichen Reaktion wie in Bezugsbeispiel 1(1) unterzogen, um die folgende Verbindung zu erhalten:

3-Amino-4-phenoxyanisol;

Fp.: 111–113°C (umkristallisiert aus 50%igem wäßrigem Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3455, 3350, 1618, 1500, 1475, 1215, 1160;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,61 (2H, bs), 3,77 (3H, s), 6,12–7,45 (8H, m).

(2) 21,5 g 3-Amino-4-phenoxyanisol und 11,1 g Triethylamin werden zu 220 ml Methylenchlorid gegeben und die Mischung wird auf –40°C abgekühlt. Dazu tropft man eine Lösung von 31,0 g Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 60 ml Methylenchlorid während 30 min. Dann setzt man das Rühren 1 h bei –40°C fort. 200 ml Wasser werden zugesetzt und die resultierende, organische Schicht wird abgetrennt. Die organische Schicht wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wird die organische Schicht zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck destilliert. Die resultierenden Kristalle werden mit n-Hexan versetzt. Die Mischung wird filtriert. Man erhält 25,8 g (Ausbeute 74,4%) 4-Phenoxy-3-trifluormethylsulfonylaminoanisol, Fp. 57 bis 58°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3260, 1500, 1370, 1235, 1215, 1190, 1128;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,79 (3H, s), 6,58–7,48 (9H, m).

(3) Man löst 34,7 g 4-Phenoxy-3-trifluormethylsulfonylaminoanisol und 31 g Ethanthal in 350 ml Methylenchlorid. Die resultierende Lösung wird mit Eis gekühlt. Dazu gibt man 27 g Aluminiumchlorid bei der gleichen Temperatur während 30 min. Das Rühren wird 30 min bei 5 bis 10°C fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird in 300 ml Eis-Wasser gegossen und die resultierende, organische Schicht abgetrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck destilliert. Die resultierenden Kristalle werden aus Toluol umkristallisiert. Man erhält 28,5 g (Ausbeute 85,6%) 4-Phenoxy-3-trifluormethylsulfonylaminophenol, Fp. 97 bis 99°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3500, 3150, 1500, 1438, 1360, 1230, 1200, 1135;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) +  $d_6$ -DMSO  $\delta$ : 6,56–7,53 (8H, m), 9,03 (1H, bs), 10,3 (1H, bs).

Die folgende Verbindung wird auf gleiche Weise hergestellt:

4-Phenoxy-3-phenylsulfonylaminophenol;

Fp.: 182–183°C (umkristallisiert aus Isopropylalkohol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 3240, 1500, 1480, 1305, 1215, 1160.

(4) Man löst 10,0 g 3-Amino-4-phenoxyanisol in 50 ml Pyridin. Dazu gibt man innerhalb von 10 min unter Eiskühlung tropfenweise 5,59 g Methansulfonylchlorid und rührt die Mischung 1 h bei 20 bis 25°C. Die Reaktionsmischung wird in ein Gemisch von 200 ml Ethylacetat und 100 ml Wasser eingeführt. Die resultierende, organische Schicht wird abgetrennt und mit drei 100-ml-Portionen 2 N Chlorwasserstoffsäure und dann mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck destilliert. Die resultierenden Kristalle werden aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhält 12,5 g (Ausbeute 91,99%) 3-Methylsulfonylamino-4-phenoxyanisol, Fp. 109,5 bis 111°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1610, 1585, 1480, 1320, 1220, 1150;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,94 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,36–7,43 (9H, m).

## Bezugsbeispiel 4

(1) Man löst 21,4 g 3-Amino-4-phenylaminoanisol in 210 ml Pyridin und kühlt die Lösung dann mit Eis. Dazu gibt man tropfenweise 12 g Methansulfonylchlorid innerhalb von 30 min und setzt das Rühren 2 h bei 5 bis 10°C fort. Zur Entfernung des Lösungsmittels wird die Mischung unter vermindertem Druck destilliert. Der Rückstand wird mit 500 ml Wasser und 300 ml Ethylacetat versetzt. Die resultierende Mischung wird mit 4 N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wird dann zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck destilliert. Der Rückstand wird mit Toluol versetzt und die resultierenden Kristalle werden filtriert. Man erhält 23,9 g (Ausbeute 81,8%) 3-Methylsulfonylamino-4-phenylaminoanisol, Fp. 109 bis 111°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 3230, 1600, 1490, 1390, 1330, 1290, 1150.

(2) 29,2 g 3-Methylsulfonylamino-4-phenylaminoanisol, 18,6 g Ethanthal und 300 ml Methylenchlorid werden vermischt und dann mit Eis gekühlt. Zu dem Gemisch gibt man im Verlauf von 20 min 40 g Aluminiumchlorid und setzt das Rühren 3 h bei 5 bis 10°C fort. Die Reaktionsmischung wird in 500 ml Eis-Wasser gegeben. Die resultierende, organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und dann mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel

wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Man versetzt den Rückstand mit Ethanol und filtriert die resultierenden Kristalle. Man erhält 23,9 g (Ausbeute 86%) 3-Methylsulfonylamino-4-phenylamino-phenol, Fp. 184 bis 186°C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 3380, 3250, 1600, 1490, 1310, 1150.

## Bezugsbeispiel 5

(1) 20 g 4-Methoxy-2-nitrophenol werden in 350 ml Ethanol suspendiert. Dazu gibt man 550 mg 5% Palladium-auf-Kohle. Die Mischung wird bei 20 bis 30°C und unter Atmosphärendruck hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Die resultierenden Kristalle werden aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhält 15,3 g (Ausbeute 93%) 2-Amino-4-methoxyphenol.

(2) Man löst 10 g 2-Amino-4-methoxyphenol in 100 ml Methylenchlorid. Dazu gibt man 17 ml Pyridin und kühlt die Mischung auf 5°C. Anschließend tropft man innerhalb von 10 min 9,1 g Methansulfonylchlorid zu und rührt 1 h bei 5 bis 10°C. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit 100 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird mit 4 N Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhält 14,4 g (Ausbeute 92%) 4-Methoxy-2-methylsulfonylamino-phenol, Fp. 135 bis 136°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3275, 1600, 1500, 1405, 1325, 1210, 1150.

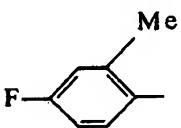
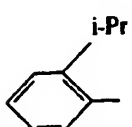
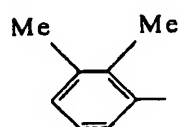
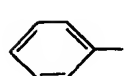
## Bezugsbeispiel 6

4-(3-Methylphenoxy)-3-nitroanisol wird dem gleichen Verfahren wie in Bezugsbeispiel 1(1) und (2) unterworfen, um 3-Methylsulfonylamino-4-(3-methylphenoxy)-anisol zu erhalten, Fp. 87 bis 88°C (aus Isopropylalkohol umkristallisiert).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1480, 1385, 1335, 1250, 1210, 1150, 1105.

Auf gleiche Weise werden die in Tabelle 8 gezeigten Verbindungen hergestellt.

Tabelle 8

$\text{R}^5$	Z	Fp. (°C)	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$
	O	98–99 [IPE]	3225, 1615, 1585, 1485, 1400, 1330, 1210, 1165
	O	83–84,5 [IPE]	3250, 2950, 1490, 1390, 1330, 1230, 1150, 1100
	O	108–109 [IPA]	3300, 1610, 1500, 1380, 1330, 1210, 1150
	S	68–69 [IPA-IPE]	3290, 1590, 1475, 1320, 1290, 1150

## Bezugsbeispiel 7

(1) Man vermischt 20 g 4-Chlor-3-nitroanisol, 67 ml Essigsäure und 83 ml 47%ige (Gew./Gew.) Bromwasserstoffsäure. Dazu gibt man 50 ml Essigsäureanhydrid und erhitzt die Mischung 8,5 h am Rückfluß. Nach beendeter  
 5 Reaktion wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit 300 ml Ethylacetat und 500 ml Wasser vermischt. Die resultierende, organische Schicht wird abgetrennt, mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge g waschen und dann mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel  
 10 wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Die resultierenden Kristalle werden aus Toluol umkristallisiert. Man erhält 15,5 g (Ausbeute 83,6%) 4-Chlor-3-nitrophenol, Fp. 123,5 bis 125,5°C.  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1510, 1340, 1280, 1200.

(2) Man löst 2,0 g 4-Chlor-3-nitrophenol in 15 ml N,N-Dimethylformamid. Dazu gibt man innerhalb von 10 min bei 5 bis 10°C 490 g Natriumhydrid mit einer Reinheit von 60%. Anschließend tropft man 1,53 g Benzylchlorid innerhalb von 10 min zu und rührt 1 h bei 70°C. Die Reaktionsmischung wird in ein Gemisch von  
 15 50 ml Eis-Wasser und 50 ml Ethylacetat eingeleitet. Die resultierende, organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit n-Hexan gewaschen und dann mit einer Mischung von Diisopropylether und n-Hexan vermischt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Man erhält 1,8 g (Ausbeute 59,4%) 4-Benzoyloxy-  
 20 2-nitrochlorbenzol, Fp. 50 bis 50,5°C.  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1520, 1475, 1350, 1300, 1235, 990.

(3) Man löst 880 mg 4-Methoxyphenol in 10 ml N,N-Dimethylformamid. Dazu gibt man 790 mg Kaliumtert.-butoxid und anschließend 1,7 g 4-Benzoyloxy-2-nitrochlorbenzol. Die Mischung wird 1 h bei 110 bis 120°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird in ein Gemisch von 50 ml Eis-Wasser und 50 ml Ethylacetat eingeführt.  
 25 Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Toluol). Man erhält 1,92 g 5-Benzoyloxy-2-(4-methoxyphenoxy)-nitrobenzol, Fp. 120 bis 120,5°C (aus Ethanol umkristallisiert).  
 30 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1520, 1485, 1245, 1225, 1210, 1195.

Auf gleiche Weise wird die folgende Verbindung erhalten:

5-Benzoyloxy-2-(2-methoxyphenoxy)-nitrobenzol;

Fp.: 80 bis 81°C (umkristallisiert aus Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1525, 1495, 1350, 1265, 1235, 1215, 1005.

(4) Man löst 1,8 g 5-Benzoyloxy-2-(4-methoxyphenoxy)-nitrobenzol in 40 ml Essigsäure. Dazu gibt man 200 mg  
 35 5% Palladium-auf-Kohle und hydriert die Mischung bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck. Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit 7 ml Methylenchlorid und 1,10 ml Pyridin unter Bildung einer Lösung vermischt.

Dazu tropft man innerhalb von 5 min bei 5 bis 10°C 400 mg Methansulfonylchlorid und rührt 1 h bei der  
 40 gleichen Temperatur. Man fügt 20 ml Wasser und 20 ml Chloroform zu. Die resultierende, organische Schicht wird abgetrennt und mit 20 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure und 200 ml Wasser gewaschen. Die organische Schicht wird mit 5%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung vermischt. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt und mit 6 N Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. 50 ml Ethylacetat werden zugegeben. Die organische Schicht wird  
 45 abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 10/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man erhält 1,29 g (Ausbeute 81,6%) 3-Methylsulfonylamino-4-(4-methoxyphenoxy)-phenol, Fp. 109 bis 110,5°C (umkristallisiert aus Toluol).  
 50 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3470, 1500, 1315, 1220, 1150.

Auf gleiche Weise wird die folgende Verbindung erhalten:

3-Methylsulfonylamino-4-(2-methoxyphenoxy)-phenol,

Fp. 114 bis 115°C (umkristallisiert aus Toluol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3480, 3250, 1495, 1305, 1275, 1140.

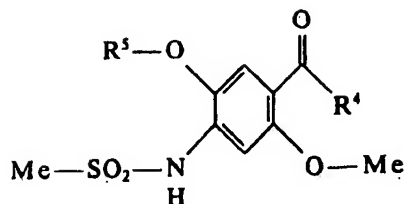
## Bezugsbeispiel 8

(1) Man löst 10 g 3-Methylsulfonylamino-4-phenoxyanisol und 2,81 g Acetylchlorid in 100 ml wasserfreiem  
 60 Methylenchlorid. Dazu gibt man 9,1 g Aluminiumchlorid innerhalb von 5 min unter Eiskühlung. Die Mischung wird 1 h bei 20 bis 25°C geführt. Die Reaktionsmischung wird in 100 ml Eis-Wasser eingeleitet. Die resultierende, organische Schicht wird abgetrennt; mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhält 9,83 g (Ausbeute 86%) Methyl-4-methylsulfonylamino-2-methoxy-5-phenoxyphenylketon, Fp. 108,5 bis 110°C.  
 65 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 330, 1640, 1600, 1490, 1330, 1210, 1155.

Auf gleiche Weise werden die in Tabelle 9 aufgeführten Verbindungen erhalten.



Tabelle 9



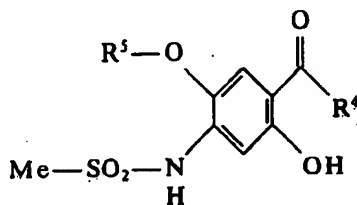
R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>
Me		106–107	3270, 1680, 1640, 1610, 1500, 1420, 1340, 1230
Me		amorphes Pulver	3270, 1680, 1640, 1610
Et		104,8–105,6	3200, 1660, 1600, 1485, 1410, 1340, 1210, 1160, 1130

(2) Man löst 10,0 g Methyl-4-methylsulfonylamino-2-methoxy-5-phenoxyphenylketon in 100 ml Methylenchlorid. Dazu gibt man innerhalb 30 min unter Eiskühlung 3,98 g Aluminiumchlorid in Portionen zu und rührt die Mischung 1 h bei 20 bis 25°C. Die Reaktionsmischung wird in 100 ml Eis-Wasser eingeleitet. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Die resultierenden Kristalle werden aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhält 8,8 g (Ausbeute 91,9%) Methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxyphenylketon, Fp. 151 bis 153°C.

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3230, 1625, 1590, 1580, 1560, 1485.

Auf gleiche Weise werden die in Tabelle 10 aufgeführten Verbindungen erhalten.

Tabelle 10



R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>
Me		153–154 [Ethanol]	3230, 1630, 1500, 1370, 1320, 1260, 1230
Me		206–208 [Acetonitril]	3240, 1620, 1480, 1420, 1330, 1310, 1220, 1155
Et		151,4–152,4 [EPA]	3220, 1630, 1580, 1485, 1330, 1215, 1190, 1160, 1115

Bezugsbeispiel 9

60 ml einer Essigsäurelösung mit einem Gehalt an 40% Bortrifluorid werden zu 29,7 g 3-Methylsulfonylamino-

4-phenoxyphenol gegeben und das Gemisch wird 30 min bei 70 bis 75°C gerührt. Man leitet die Reaktionsmischung in 500 ml Wasser ein und sammelt die resultierenden Kristalle durch Filtration. Die Kristalle werden aus Isopr pylalkohol umkristallisiert. Man erhält 2,85 g (Ausbeute 88,8%) Methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxyphenylketon, Fp. 151 bis 153°C.

5 Auf gleiche Weise werden die in Tabelle 11 aufgeführten Verbindungen erhalten.

Tabelle 11

<div style="text-align: center;"> </div>			
R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>
Me		171–172 [IPA]	3250, 1635, 1610, 1500, 1420, 1370, 1340, 1265
Me		148–149 [IPA]	3240, 1630, 1600, 1500, 1420, 1350, 1260, 1140
Me		174–175 [IPA]	3240, 1625, 1500, 1425, 1340, 1200
Me		179,5–180 [IPA]	3275, 1640, 1500, 1420, 1375
Me		132–134 [IPA]	3225, 1630, 1480, 1420, 1325, 1310, 1220
Me		131–133 [IPA]	3230, 1625, 1500, 1425, 1340, 1200, 1160
		147–148 [IPA]	3240, 1630, 1490, 1340, 1160

## Beispiel 1

55 (1) Man löst 4 g Natriumhydroxid in 250 ml Wasser. Darin werden 27,9 g 3-Methylsulfonylamino-4-phenoxyphenol aufgelöst. Man gibt eine wäßrige Lösung zu, die durch Auflösen von 10,9 g 3-Chlorpropionsäure und 4 g Natriumhydroxid in 30 ml Wasser erhalten wurde. Die Mischung wird 30 min refluxiert. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser gekühlt und mit 4 N Chlorwasserstoffsäure auf pH 8 eingestellt. 70 ml Ethylacetat werden zugesetzt. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt, mit 4 N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt und mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die resultierenden Extrakte werden mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Diethylether vermischt und der resultierende Feststoff durch Filtration gesammelt. Man erhält 8,1 g (Ausbeute 23,1%) 3-(3-Methylsulfonylamino-4-phenoxyphenyl)-propionsäure, Fp. 145 bis 149°C.

65 IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3250, 1705, 1482, 1325, 1210, 1145.

(2) Man vermischt 3,51 g 3-(3-Methylsulfonylamino-4-phenoxyphenoxy)-propionsäure und 70 g P lyphosphorsäure.

Die Mischung wird 1,5 h bei 65 bis 70°C gerührt und die Reaktionsmischung in 300 ml Eis-Wasser eingeleitet.

Die resultierende Mischung wird mit zwei 200-ml-Portionen Ethylacetat extrahiert. Die resultierenden Extrakte werden vereinigt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Die resultierenden Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 18,7 g (Ausbeute 56,1%) 2,3-Dihydro-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 143 bis 144°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3120, 1665, 1610, 1485, 1440, 1320, 1265, 1215, 1160, 1135;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,74 (2H, t, J = 6 Hz), 3,10 (3H, s), 4,53 (2H, t, J = 6 Hz), 6,91–7,49 (7H, m), 7,40 (1H, s).

(3) Zu 60 ml Dioxan gibt man 3,33 g 2,3-Dihydro-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on und 3,40 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon. Das Gemisch wird 12 h refluxiert und nach Kühlen mit Wasser wird der Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird zur Entfernung des Lösungsmittels unter verringertem Druck destilliert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 5/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man erhält 2,68 g (Ausbeute 81%) 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on [Verbindung Nr. 1]

Fp. 216,7–217,6°C (umkristallisiert aus Acetonitril);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3110, 1620, 1585, 1560, 1485, 1465, 1440, 1320, 1140;

NMR ( $\text{CDCl}_3$  +  $\text{d}_6\text{DMSO}$ )  $\delta$ : 3,12 (3H, s), 6,24 (1H, d, J = 6 Hz), 6,98–7,53 (6H, m), 7,75 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 6 Hz), 9,20 (1H, bs).

### Beispiel 2

(1) Man mischt 4,12 g 3-Brom-2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, 9,37 g Silbertetrafluorborat und 100 ml Methanol. Die Mischung wird 4 h refluxiert, die Reaktionsmischung abgekühlt und zur Entfernung unlöslichen Materials filtriert. Das Filtrat wird zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck destilliert. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 5/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man erhält 1,27 g (Ausbeute 35%) 2,3-Dihydro-3-methoxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Fp.: 139–141°C (aus Ethanol umkristallisiert);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3230, 1680, 1610, 1490, 1450, 1330, 1260, 1210, 1150.

(2) Man vermischt 3,63 g 2,3-Dihydro-3-methoxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, 3,41 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon und 150 ml Dioxan. Die Mischung wird 48 h refluxiert und das Reaktionsgemisch abgekühlt. Der resultierende Niederschlag wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 3/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man gewinnt 1,91 g (Ausbeute 52,9%) 3-Methoxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on [Verbindung Nr. 2].

Fp. 164–166°C (umkristallisiert aus Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1610, 1480, 1460, 1330, 1260, 1215, 1175, 1140.

(3) Man behandelt 3-Methoxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on auf gleiche Weise wie in Bezugsbeispiel 4(2). Man erhält 3-Hydroxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on [Verbindung Nr. 3].

Fp. 170–173°C (umkristallisiert aus Isopropylalkohol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1610, 1480, 1470, 1340, 1265, 1210, 1150.

### Beispiel 3

(1) In 50 ml Methylenchlorid löst man 2,06 g 3-Brom-2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on und 480 mg Methylmercaptan. Dazu gibt man 2,02 g Triethylamin bei 0 bis 5°C. Die Mischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 30 ml Wasser eingeleitet. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 50/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man erhält 900 mg (Ausbeute 47,4%) 2,3-Dihydro-7-methylsulfonylamino-3-methylthio-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Fp. 126–128°C (umkristallisiert aus Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1690, 1610, 1480, 1440, 1340, 1260, 1220, 1160, 1140.

(2) 350 mg 2,3-Dihydro-7-methylsulfonylamino-3-methylthio-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on und 1,08 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon werden 9 h in 14 ml Dioxan refluxiert. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 10/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man erhält 160 mg (Ausbeute 45,7%) 7-Methylsulfonylamino-3-methylthio-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on [Verbindung Nr. 4].

Fp. 175–176°C (umkristallisiert aus Acetonitril);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3120, 1600, 1480, 1420, 1310, 1210, 1140.

(3) Man setzt 7-Methylsulfonylamino-3-methylthio-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on mit m-Chlorperbenzoesäure in äquimolaren Mengen um und erhält 3-Methylsulfinyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on [Verbindung Nr. 5].

Fp. > 250°C (aus Acetonitril umkristallisiert);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3100, 1620, 1490, 1460, 1340, 1280, 1220, 1160, 1060.

(4) 1 Mol 7-Methylsulfonylamino-3-methylthio-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on wird mit 2 Mol m-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Man erhält 7-Methylsulfonylamino-3-methylsulfonyl-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on [Verbindung Nr. 6].

Fp.  $> 250^{\circ}\text{C}$  (umkristallisiert aus Acetonitril);  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 1640, 1620, 1480, 1460, 1340, 1310, 1290, 1220, 1160, 1140.

## Beispiel 4

5

Die in Tabelle 12 bis 20 gezeigten Verbindungen werden auf gleiche Weise wie in Beispiel 1(3), Beispiel 2(2) oder Beispiel 3(2) erhalten.

10

15

20

25

30

35

40

45

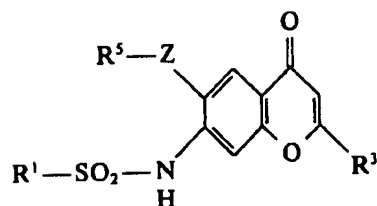
50

55

60

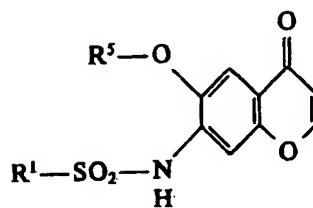
65

Tabelle 12



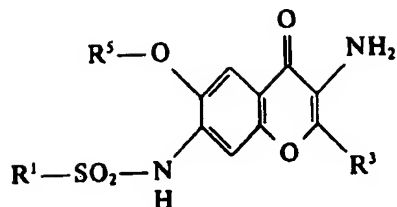
Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Z	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>	NMR δ:
7	Et	H		O	216–218 [Ethanol]	3070, 1620, 1582, 1490 1455, 1335, 1200, 1155, 1138	(CDCl <sub>3</sub> + d <sub>6</sub> -DMSO) 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.25 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.22 (1H, d, J = 6 Hz), 7.01–7.47 (5H, m), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 6 Hz), 9.21 (1H, bs)
8	—CF <sub>3</sub>	H		O	198–200 [Ethanol]	3075, 1620, 1482, 1382, 1295, 1230, 1200, 1140	(CDCl <sub>3</sub> + d <sub>6</sub> -DMSO) 6.24 (1H, d, J = 6 Hz), 7.03–7.84 (7H, m), 8.02 (1H, d, J = 6 Hz)
9	Me	Me		O	186.5–187 [Ethylacetat-IPE]	3180, 1630, 1597, 1482, 1452	(d <sub>6</sub> -DMSO) 2.38 (3H, s), 3.20 (3H, s), 6.15 (1H, s), 6.90–7.50 (6H, m), 7.65 (1H, s), 9.85 (1H, bs)
10	Me	H		S	142–144 [Ethylacetat-IPE]	3200, 1630, 1610, 1590, 1440	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.05 (3H, s), 6.26 (1H, d, J = 6 Hz), 6.90–8.15 (4H, m), 7.22 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 6 Hz), 8.48 (1H, s), 8.95 (1H, bs)
11	Me			O	222.5–223.1 [Ethylacetat-IPE]	3300, 1620, 1483, 1452, 1408	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.28 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.05–8.20 (12H, m), 9.90 (1H, bs)
12	Me	H		N H	190–191 [Ethanol]	3380, 1620, 1610, 1580, 1480, 1450, 1310, 1285, 1155, 1130	—
13	Me	H		O	182–183.5 [Ethylacetat-IPE]	3260, 1660, 1625, 1450, 1325, 1140	—
14	Me	H		O	186–187 [IPA]	1650, 1620, 1450, 1325, 1220, 1155, 1140	—

Tabelle 13



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :
15	Me		174.5–175.5 [Ethanol]	3070, 2825, 1620, 1495, 1460, 1335, 1290, 1150
16	Me		212–213 [Acetonitril]	3000, 2800, 1620, 1590, 1460, 1440, 1325, 1300, 1140
17	Me		211–213	3000, 2800, 1620, 1590, 1500, 1460, 1325, 1300, 1200, 1140
18	Me		151–152 [Ethanol]	3180, 1640, 1620, 1455, 1330, 1295, 1155
19	Me		185–186 [Acetonitril]	3070, 1615, 1475, 1450, 1320, 1285, 1205, 1145
20	Me		140–141 [Ethanol-IPE]	3100, 1640, 1620, 1480, 1450, 1335, 1290, 1225, 1160
21	Me		151–152 [50% wäßriges Ethanol]	3050, 1620, 1615, 1490, 1450, 1320, 1285, 1205, 1150
22			208–209 [Ethanol]	3080, 2875, 1630, 1470, 1435, 1340, 1290, 1160

Tabelle 14



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :	NMR δ:
23	Me	H		173–174 [Ethylacetat-IPE]	3440, 3350, 3150, 1610, 1580, 1560, 1490, 1465, 1330, 1260, 1155	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.14 (3H, s), 3.32 (2H, bs), 7.05–7.90 (8H, m)
24	Me	H		207–208 [Ethanol]	3440, 3340, 3180, 1595, 1580, 1460, 1320, 1260, 1150	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.18 (3H, s), 5.5–6.8 (2H, br), 6.90–7.68 (4H, m), 7.46 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.96 (1H, s)
25	Me	H		204–206 [Ethanol]	3440, 3340, 3175, 1600, 1585, 1550, 1495, 1465, 1320, 1205, 1150	(CDCl <sub>3</sub> + d <sub>6</sub> -DMSO) 3.12 (3H, s), 3.12 (2H, bs), 7.10–8.20 (8H, m)
26	Me	H		202–202.5 [Ethanol]	3440, 3340, 1620, 1605, 1575, 1555	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.20 (3H, s), 7.12–7.69 (4H, m), 7.61 (1H, s), 7.96 (1H, s)
27	Me	Me		176.5–178 [Ethanol]	3320, 3080, 1615, 1580, 1550, 1480, 1460, 1320, 1260, 1215, 1145, 1120	(d <sub>6</sub> -DMSO) 2.38 (3H, s), 3.15 (3H, s), 7.04–7.58 (7H, m)
28	ClCH <sub>2</sub> —	H		207–209 [IPA]	3450, 3350, 3160, 1600, 1570, 1555, 1480, 1460, 1335, 1200, 1155	(d <sub>6</sub> -DMSO) 5.15 (2H, s), 5.5–6.8 (2H, br), 7.06–7.61 (5H, m), 7.31 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.96 (1H, s)
29	Et	H		208–209 [Ethanol]	3450, 3350, 3020, 1610, 1580, 1555, 1485, 1465	—

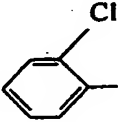
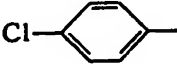
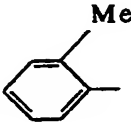
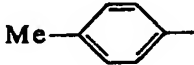
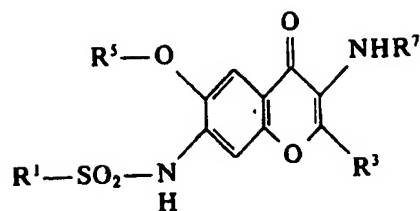
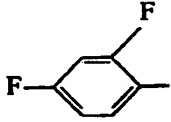
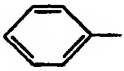
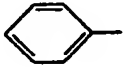
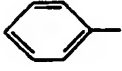
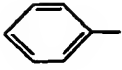
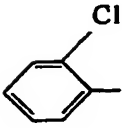
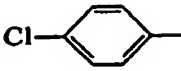
Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :	NMR δ:
30	Me	H		199–200 [Acet nitril]	3450, 3350, 3100, 1620, 1580, 1470, 1330, 1260, 1150	—
31	Me	H		215–217 [Acetonitril]	3460, 3355, 3260, 1615, 1480, 1470, 1325, 1215, 1160	—
32	Me	H		193–194 [Ethylacetat]	3440, 3350, 3100, 1610, 1580, 1465, 1335, 1260, 1150	—
33	Me	H		177–178 [Ethylacetat]	3460, 3350, 3230, 1615, 1465, 1320, 1210, 1155	—



Tabelle 15



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>	NMR δ:
34	Me	H		CHO	256–257 [Acetonitril]	3380, 3300, 1690, 1620, 1605, 1460, 1335, 1145	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.26 (3H, s), 7.10–7.70 (5H, m), 7.73 (1H, s), 8.36 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.77 (1H, s), 10.16 (1H, s)
35	Me	H		CHO	231.5–232.5 [Acetonitril]	3350, 3250, 1670, 1600, 1455, 1325, 1250, 1145, 1120	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.23 (3H, s), 6.92–7.55 (4H, m), 7.48 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.37 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.80 (1H, s), 10.08 (1H, s)
36	Me	H		CHO	237–238 [Acetonitril]	3340, 3265, 1685, 1620, 1600, 1495, 1460, 1330, 1195, 1140	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.24 (3H, s), 7.10–7.65 (5H, m), 7.71 (1H, s), 8.35 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.77 (1H, s), 10.04 (1H, s)
37	Me	Me		CHO	205–208 [Ethanol]	3300, 3150, 1665, 1630, 1620, 1460, 1350, 1320, 1205, 1155	(d <sub>6</sub> -DMSO) 2.34 (3H, s), 3.21 (3H, s), 7.07–7.69 (5H, m), 7.28 (1H, s), 7.69 (1H, s), 8.20 (1H, s), 9.35 (1H, s), 9.99 (1H, s)
38	Me	H		Ac	254–256 [Acetonitril]	3295, 1665, 1615, 1610, 1490, 1460, 1340, 1210, 1200, 1160	(d <sub>6</sub> -DMSO) 2.12 (3H, s), 3.22 (3H, s), 7.05–7.61 (5H, m), 7.35 (1H, s), 7.71 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.99 (1H, s)

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :	NMR δ:
39	Me	H		CHO	240–241 [Acetonitril]	3365, 3300, 1685, 1620, 1605, 1525, 1500, 1460	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.23 (3H, s), 7.19–7.67 (4H, m), 7.72 (1H, s), 8.35 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.75 (1H, s), 10.13 (1H, s)
40	ClCH <sub>2</sub> —	H		CHO	239–241 [Acetonitril]	3350, 3270, 1685, 1615, 1600, 1480, 1460, 1340, 1200, 1160	(d <sub>6</sub> -DMSO) 5.22 (2H, s), 7.12–7.64 (5H, m), 7.34 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.37 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.77 (1H, s), 10.5 (1H, bs)
41	Me	H		$\begin{array}{c} \text{CO—} \\   \\ (\text{CH}_2)_2 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	253.5–254	3350, 3260, 3125, 1725, 1675, 1610, 1590	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.21 (3H, s), 3.21 (4H, s), 7.11–7.49 (6H, m), 7.71 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.27 (1H, s), 10.0 (1H, bs)
42	Et	H		CHO	226–227 [Acetonitril]	3275, 1685, 1610, 1530, 1485, 1460	(d <sub>6</sub> -DMSO) 1.26 (3H, t, J = 7 Hz), 3.32 (2H, q, J = 7 Hz), 7.08–7.62 (5H, m), 7.38 (1H, s), 7.71 (1H, s), 8.35 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.77 (1H, s), 10.04 (1H, s)
43	—CF <sub>3</sub>	H		CHO	211–212 [Ethanol]	3270, 1680, 1615, 1480, 1455, 1380, 1235, 1200, 1135	(d <sub>6</sub> -DMSO) 6.94–7.55 (5H, m), 7.33 (1H, s), 7.65 (1H, s), 8.34 (1H, s), 9.23 (1H, s), 10.12 (1H, bs)
44	Me	H		CHO	241–242 [Ethanol]	3350, 3270, 1680, 1620, 1600, 1455, 1330, 1150	—
45	M	H		CHO	254–255 [Acetonitril]	3275, 1660, 1610, 1480, 1450, 1330, 1210	—

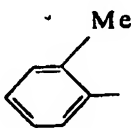
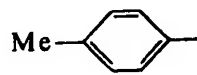
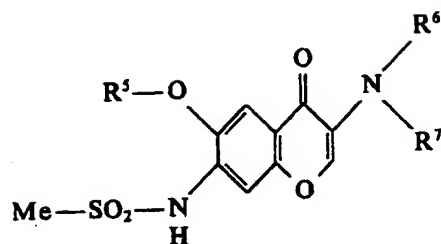
Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :	NMR $\delta$ :
46	Me	H		CHO	215-217 [Acetonitril]	3325, 3280, 1685, 1620, 1485, 1455, 1335, 1260, 1155	-
47	Me	H		CHO	244-245 [Acetonitril]	3290, 1670, 1620, 1485, 1450, 1340, 1215, 1160	-

Tabelle 16



Nr.	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :	NMR δ:
48		Me	CHO	171–172.5 [Ethanol]	1660, 1640, 1620, 1490, 1460, 1330, 1270, 1160	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.18 (6H, s), 7.10–7.70 (5H, m), 7.47 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.11 (1H, s)
49		Me	CHO	184–186 [Ethanol]	1655, 1625, 1610, 1490, 1455, 1330, 1270, 1200, 1155	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.18 (6H, s), 7.05–7.70 (5H, m), 7.51 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.12 (1H, s)
50		Et	CHO	189–190 [Ethanol]	1650, 1620, 1490, 1460, 1320, 1160	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.11 (3H, t, J = 8 Hz), 3.16 (3H, s), 3.73 (2H, q, J = 8 Hz), 6.80–7.60 (6H, m), 7.57 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.05 (1H, s)
51		Me	Ac	183–185 [Ethanol]	1650, 1610, 1495, 1455, 1330, 1270, 1155	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.95 (3H, s), 3.17 (6H, s), 6.80–7.70 (6H, m), 7.59 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.00 (1H, s)
52			CHO	182–183 [Ethylacetat-IPE]	3075, 1745, 1660, 1625, 1480, 1450, 1330, 1190, 1145	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.23 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.34 (2H, s), 7.07–7.51 (5H, m), 7.31 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.58 (1H, s), 10.08 (1H, s)
53			CHO	142.5–144 [Ethanol]	3240, 1725, 1665, 1640, 1620, 1480, 1450, 1320, 1260, 1150	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.21 (3H, t, J = 8 Hz), 1.81 (2H, t, J = 8 Hz), 2.33 (2H, t, J = 8 Hz), 3.17 (3H, s), 3.69 (2H, t, J = 8 Hz), 4.10 (2H, q, J = 8 Hz), 6.80–7.60 (6H, m), 7.57 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.07 (1H, s)

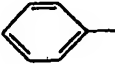

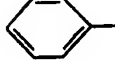



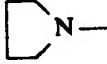

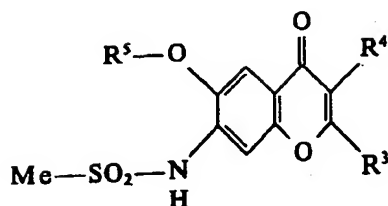
Nr.	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>	NMR δ:
54			CHO	243–244.5 [Acetonitril]	3360, 3440, 1658, 1620, 1610, 1520, 1450, 1330, 1210, 1150	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.24 (3H, s), 7.07–7.65 (8H, m), 7.37 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.87–8.03 (2H, m), 9.11 (1H, s), 9.32 (1H, s), 10.05 (1H, s)
55			H	232–233 [Acetonitril]	3355, 3230, 1755, 1700, 1630, 1605, 1525, 1460, 1335, 1160	(d <sub>6</sub> -DMSO) 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.24 (3H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.09–7.51 (5H, m), 7.33 (1H, s), 7.75 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.63 (1H, bs), 10.09 (1H, s)
56		Me	Me	177–178 [Ethanol]	3230, 1635, 1615, 1485, 1455, 1340, 1280, 1160	(d <sub>6</sub> -DMSO) 2.67 (6H, s), 3.20 (3H, s), 7.07–7.50 (5H, m), 7.34 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.89 (1H, s), 10.0 (1H, s)
57				191–192 [Ethylacetat]	3150, 1620, 1600, 1480, 1420, 1340, 1275, 1210, 1150	(d <sub>6</sub> -DMSO) 1.5–2.2 (4H, m), 3.18 (3H, s), 3.0–3.6 (4H, m), 7.07–7.49 (5H, m), 7.32 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, s), 9.87 (1H, s)
58		H	OH	113–115 [Ethylacetat- Benzol]	3280, 3240, 1620, 1560, 1480, 1460, 1320, 1300, 1215, 1135	(d <sub>6</sub> -DMSO + CDCl <sub>3</sub> ) 2.97 (3H, s), 6.99–7.44 (5H, m), 7.53 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.15 (1H, s), 10.80 (1H, bs)

Tabelle 17



Nr.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :
59	H	—CHO		234–236 [Ethyl-acetat]	3120, 3080, 1690, 1640, 1620, 1490, 1460, 1335, 1305, 1270, 1150
60	H	—CHO		247–249 [Acetonitril]	3080, 1680, 1630, 1610, 1485, 1450, 1330, 1300, 1250, 1200, 1150
61	Me	—CONH <sub>2</sub>		248–249 [Essigsäure]	3310, 3260, 1685, 1620, 1485, 1450, 1380, 1330, 1205, 1155
62	H	—CONMe H		255–256 [Ethanol]	3250, 1680, 1610, 1540, 1480, 1450, 1325, 1150
63	H	—CON H		224–225 [Ethanol]	3250, 1670, 1610, 1485, 1455, 1325, 1150
64	H	—CON H		>250 [Acetonitril]	1675, 1610, 1585, 1485, 1455, 1330, 1150
65	H	—CONOMe H		247.5–248.5 [Ethanol]	3280, 3225, 1685, 1615, 1485, 1445, 1330, 1210, 1155
66	H	—CON Me Me		213–215 [Ethyl-acetat]	3075, 1620, 1480, 1440, 1330, 1300, 1220, 1150
67	H	—CON		204.5–205 [IPA]	1640, 1625, 1610, 1490, 1440, 1300
68	H	—CON H		216–218 [Ethanol]	3250, 1620, 1460, 1320, 1270
69	—CF <sub>3</sub>	H		216–217 [IPA]	3275, 3050, 1665, 1620, 1490, 1460, 1335, 1220, 1165
70	Et	H		187.5–188.5 [IPA]	3190, 1625, 1450, 1335, 1150
71	—i-Pr	H		163–165 [IPA]	3260, 1650, 1630, 1485, 1455, 1330, 1215, 1145
72		H		203–204 [Ethanol]	3120, 1620, 1455, 1370, 1330, 1205, 1150


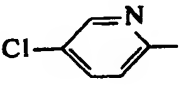

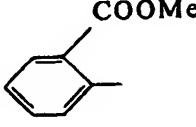
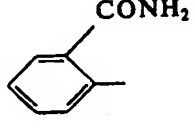
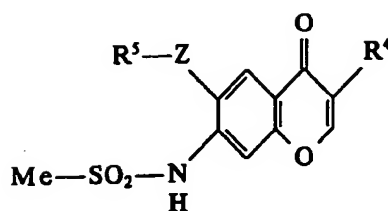
Nr.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :
73	H	H		>250 [IPA]	1635, 1575, 1485, 1420, 1340, 1295
74	H	H		>250 [Dioxan]	3310, 3070, 1620, 1565, 1460, 1405, 1325, 1295, 1235
75	H	H		192.5–193.5 [Ethanol]	3450, 1620, 1590, 1460, 1440, 1320, 1300
76	H	H		189–191 [Ethyl-acetat]	3075, 1710, 1640, 1595, 1450, 1335, 1290, 1160
77	H	H		>250 [Acetonitril]	3425, 3200, 1660, 1630, 1460, 1320, 1155

Tabelle 18



Nr.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :
78	H		O	181.5–183.5 [Ethanol]	3250, 1640, 1620, 1480, 1450, 1330, 1300, 1220, 1160
79	H		O	157–158 [Ethanol]	3150, 1640, 1620, 1450, 1335, 1295, 1160
80	H		O	160–161 [Ethanol]	3120, 1615, 1610, 1590, 1485, 1450, 1335, 1295, 1155
81	H		S	167.5–169 [2-Methoxyethanol]	3050, 1625, 1605, 1465, 1440, 1335, 1160, 1135
82	—CH <sub>2</sub> —		O	182–183 [Ethanol]	3125, 1625, 1600, 1485, 1455, 1340, 1160
83	Et		O	120–121 [IPA]	3275, 3120, 1630, 1600, 1480, 1420, 1330, 1210, 1145
84			O	210–211 [Ethanol]	3170, 1610, 1590, 1480, 1420, 1155
85	—i-Pr		O	155–156 [IPA]	3250, 1620, 1480, 1450, 1310, 1140
86	—NCHO H		O	225–226 [Ethanol]	3270, 1620, 1605, 1455, 1325, 1150
87	—NCO H		O	235–236 [Acetonitril]	3250, 1680, 1610, 1480, 1450, 1330, 1180, 1155
88	—NCHO H		S	>250 [Acetonitril-DMF]	3270, 1620, 1600, 1440, 1325, 1150
89	—NAc H		O	233–234 [Acetonitril]	3300, 1675, 1605, 1490, 1455, 1330, 1260, 1200, 1155



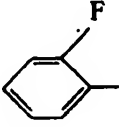
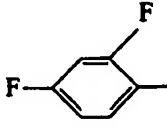
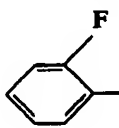
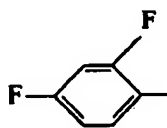
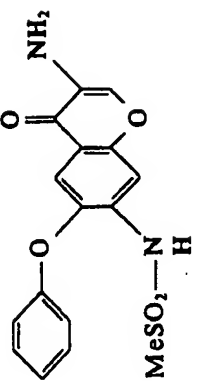
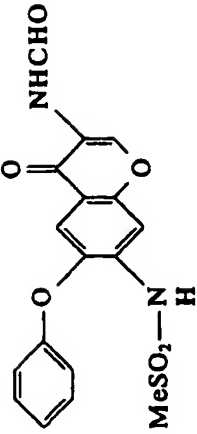
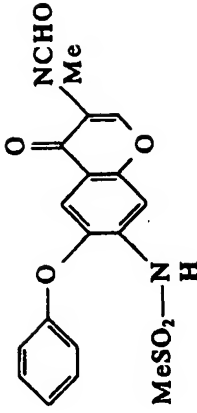
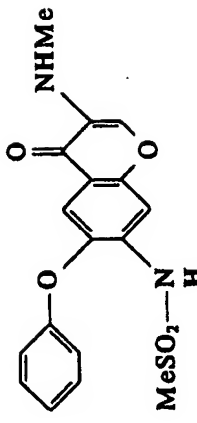
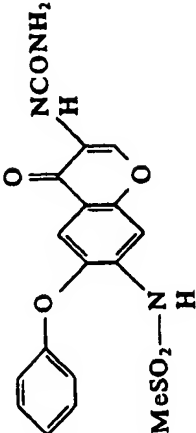
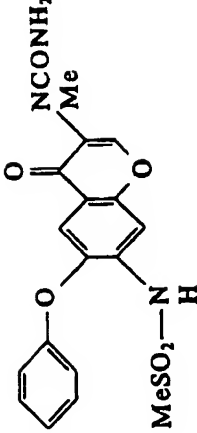
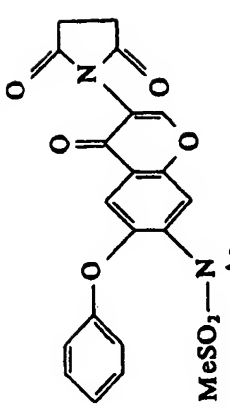
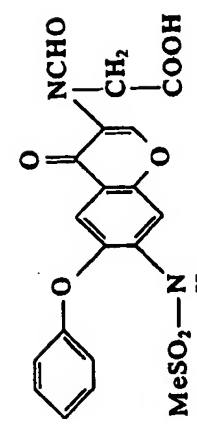
Nr.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :
90	—C=NOH		O	206–207 [Acetonitril]	3240, 1620, 1490, 1455, 1335, 1260, 1160
91	—C=NOH		O	226–227 [Acetonitril]	3260, 3220, 1620, 1615, 1490, 14,60, 1340, 1160
92	—CN		O	244–246 [Acetonitril]	3140, 3070, 2240, 1655, 1620, 1490, 1460, 1330, 1320, 1270, 1150
93	—CN		O	247–249 [Acetonitril]	3120, 3070, 1645, 1620, 1480, 1450, 1330, 1150

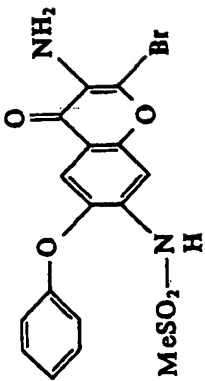
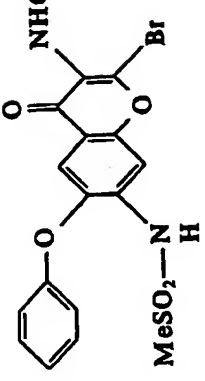
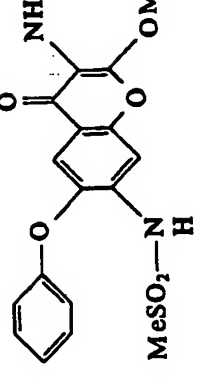
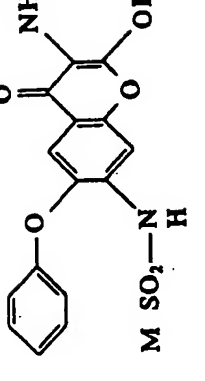
Tabelle 19

Nr	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :	NMR δ:
94		182.2–182.8 [Ethylacetat]	3200, 3090, 1635, 1500, 1480	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.26 (3H, s), 6.28 (1H, d, J = 6 Hz), 7.18 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.20–7.66 (3H, m), 8.25 (1H, d, J = 6 Hz), 10.09 (1H, bs)
95		224.6–225.6 [Ethylacetat]	3200, 1625, 1605, 1460, 1355, 1340, 1260, 1220, 1200, 1155	(CDCl <sub>3</sub> ) 2.01 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.10 (3H, s), 6.93–7.42 (6H, m), 7.67 (1H, s), 7.59 (1H, s)
96		166–169 [Ethanol]	1700, 1640, 1620, 1480, 1445, 1360, 1295, 1155	(CDCl <sub>3</sub> ) 2.12 (3H, s), 3.40 (3H, s), 6.30 (1H, d, J = 6 Hz), 7.11–7.63 (7H, m), 7.86 (1H, d, J = 6 Hz)
97		164–165 [IPA]	1630, 1605, 1485, 1460, 1340, 1160	—

Nr	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :	NMR δ:
98		162–163 [Ethanol]	3440, 3330, 3180, 1600, 1580, 1550, 1480, 1465, 1330, 1205, 1150	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.19 (3H, s), 5.50–7.00 (2H, br), 7.04–7.49 (5H, m), 7.35 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.94 (1H, s)
99		236–238 [Acetonitril]	3340, 3260, 1680, 1615, 1600, 1485, 1460, 1340, 1210, 1150	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.24 (3H, s), 7.09–7.62 (5H, m), 7.35 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.36 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.79 (1H, s), 10.04 (1H, s)
100		185–186 [Acetonitril]	1655, 1625, 1610, 1490, 1330, 1275, 1160	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.04 (3H, s), 3.24 (3H, s), 7.09–7.62 (5H, m), 7.34 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.07 (1H, s)
101		192.5–193 [Ethanol]	3350, 3100, 1600, 1585, 1560, 1480, 1415, 1330, 1275, 1210, 1200, 1140	(d <sub>6</sub> -DMSO) 2.62 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.50–5.20 (1H, br), 7.07–7.50 (5H, m), 7.34 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.67 (1H, s), 9.88 (1H, s)

Nr	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :	NMR δ:
102		221–222 [Ethanol]	3340, 3100, 1580, 1555, 1480, 1420, 1215, 1140	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.29 (3H, t, J = 8 Hz), 3.00 (2H, t, J = 8 Hz), 3.11 (3H, s), 6.70–8.00 (7H, m), 7.64 (1H, s), 7.70 (1H, s)
103		233–235 [Acetonitril]	3390, 3330, 1720, 1620, 1605, 1525, 1455, 1335, 1210, 1160	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.23 (3H, s), 3.66 (3H, s), 7.09–7.50 (5H, m), 7.34 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.74 (1H, s), 10.00 (1H, s)
104		215–216 [Acetonitril]	3100, 3080, 1635, 1620, 1485, 1455, 1335, 1155	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.23 (3H, s), 7.06–7.66 (5H, m), 7.30 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.07 (1H, s)
105		200–201 [Ethylacetat – IPE]	3220, 3050, 1645, 1600, 1560, 1480, 1450	–

Nr	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :	NMR δ:
106		>250 [Essigsäure]	3495, 3340, 3300, 1680, 1620, 1590	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.21 (3H, s), 6.34 (2H, s), 7.02–7.55 (6H, m), 7.69 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.90 (1H, bs)
107		145–145.5 [Ethanol]	3450, 3350, 1640, 1620, 1480, 1450	(d <sub>6</sub> -DMSO) 2.95 (3H, s), 3.20 (3H, s), 5.85 (2H, bs), 7.06–7.50 (6H, m), 7.70 (1H, s), 8.43 (1H, s), 10.00 (1H, bs)
108		220–221 [Ethylacetat]	3050, 1780, 1720, 1650, 1620, 1575	(d <sub>6</sub> -DMSO) 2.13 (3H, s), 2.88 (4H, s), 3.59 (3H, s), 7.17–7.56 (6H, m), 8.27 (1H, s), 8.63 (1H, s)
109		98–100	3220, 1730, 1665, 1610, 1490, 1445, 1335, 1205, 1160	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.22 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.07–7.65 (5H, m), 7.32 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.56 (1H, s), 10.00 (1H, bs)

Nr	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :	NMR δ:
110	 <p>(Bromwasserstoffsäuresalz-Form)</p>	165 (Zers.)	1620, 1480, 1450, 1350, 1260, 1200, 1150	-
111		237-238 [Ethylacetat - IPE]	3170, 1670, 1635, 1610, 1475, 1440, 1325, 1260, 1200, 1150	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.23 (3H, s), 7.04-7.63 (5H, m), 7.23 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.21 (1H, s), 9.63 (1H, s), 10.17 (1H, s)
112		188 [Acetonitril]	1675, 1610, 1560, 1450, 1320, 1260, 1205, 1140	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.19 (3H, s), 4.17 (3H, s), 7.04-7.61 (5H, m), 7.29 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.16 (1H, s), 9.07 (1H, s), 10.06 (1H, s)
113		>250 [Ethanol]	3350, 3280, 1695, 1670, 1620, 1565, 1370, 1340, 1145	-

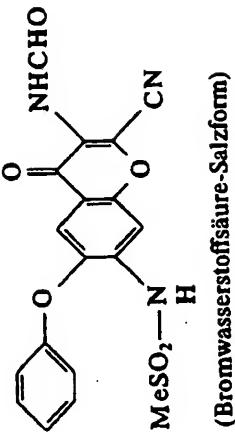
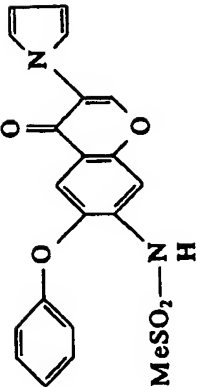
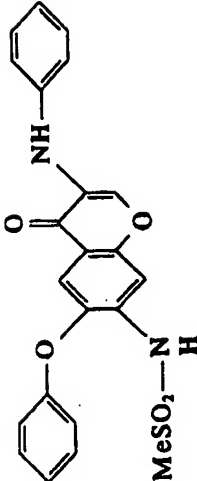
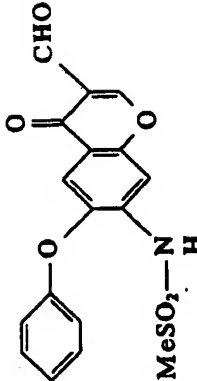
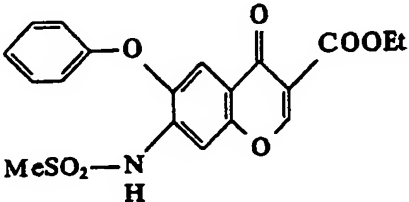
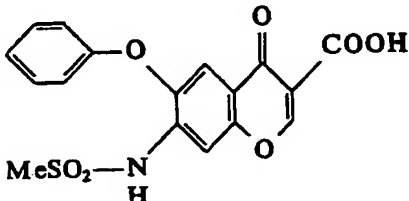
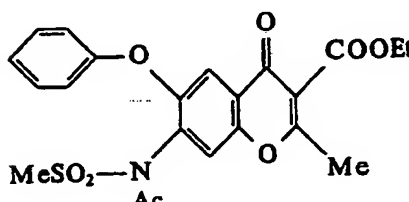
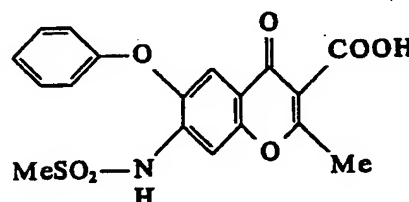
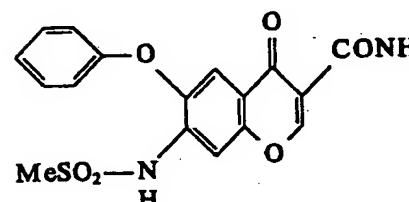
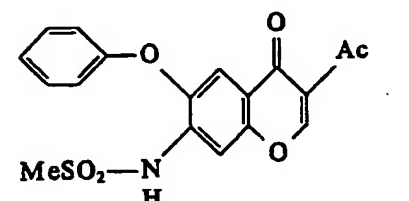
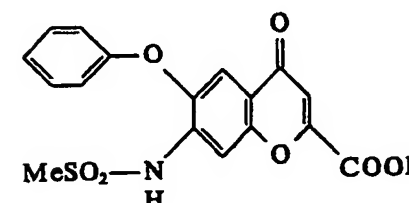
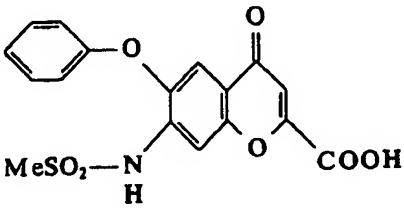
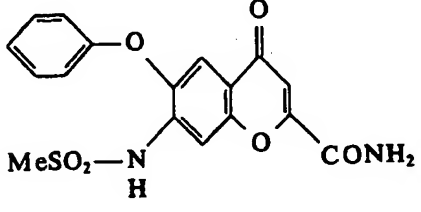
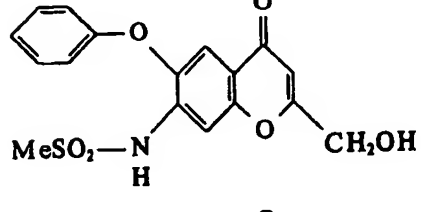
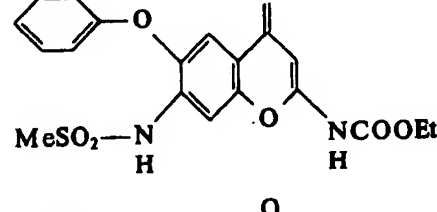
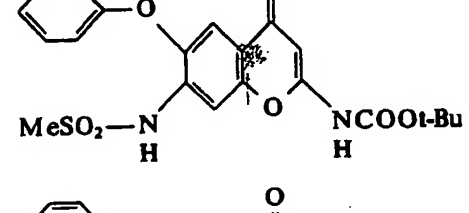
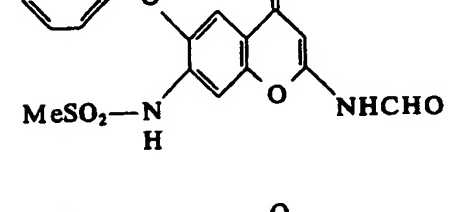
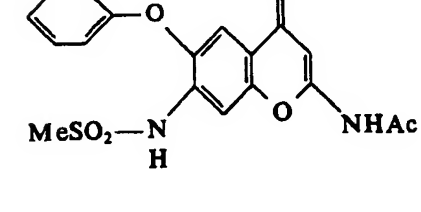
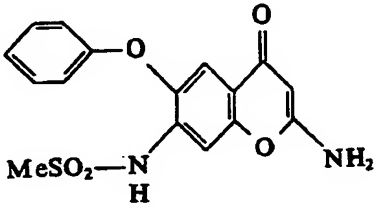
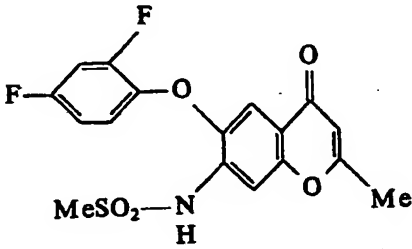
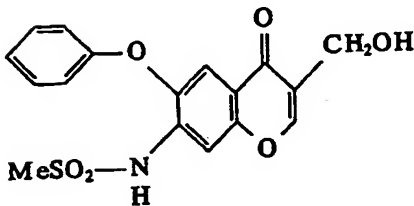
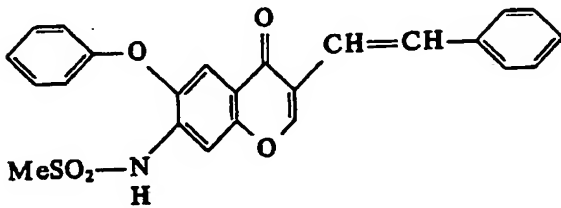
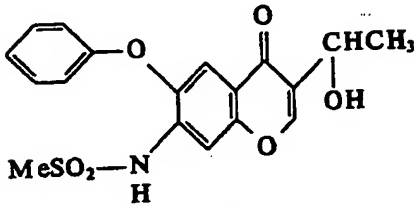
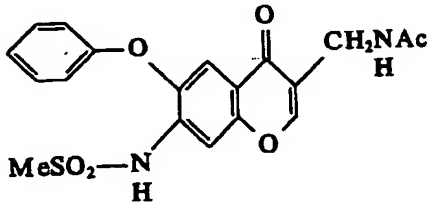
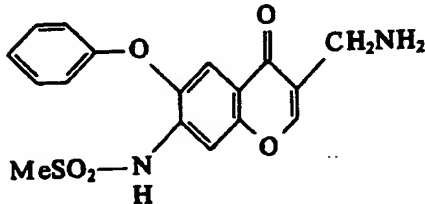
Nr	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :	NMR δ:
114	 <p>(Bromwasserstoffsäure-Salzform)</p>	229-230 [Acetonitril]	3260, 2225, 1715, 1610, 1485, 1460, 1330, 1215, 1150	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.28 (3H, s), 7.07-7.62 (5H, m), 7.27 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 3 Hz), 10.22 (1H, d, J = 3 Hz), 10.22 (1H, s)
115		238.5-240 [Ethylacetat - IPE]	1640, 1615, 1575, 1475, 1440, 1425, 1410	-
116		212-213 [Acetonitril]	3240, 1645, 1620, 1580, 1485, 1455, 1340, 1265, 1160	(d <sub>6</sub> -DMSO) 3.22 (3H, s), 6.92-7.59 (12H, m), 7.76 (1H, s), 8.58 (1H, s), 10.01 (1H, bs)
117		210-215 (dec.) [Toluol-Ethylacetat]	3125, 3070, 1685, 1635, 1615, 1485, 1455, 1340, 1305, 1210, 1150	-

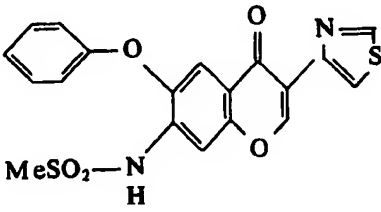
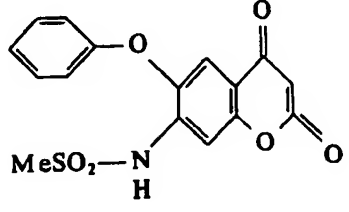
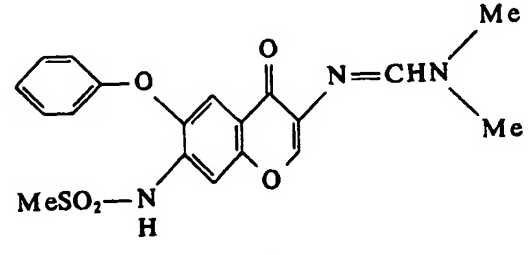
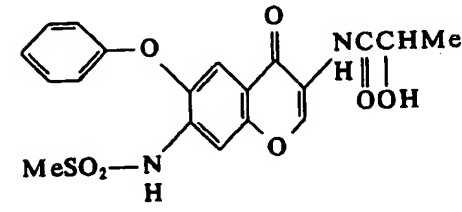
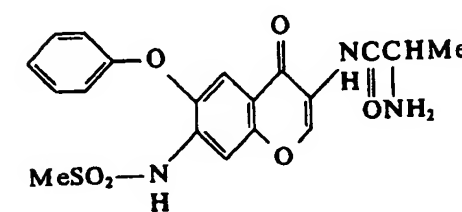
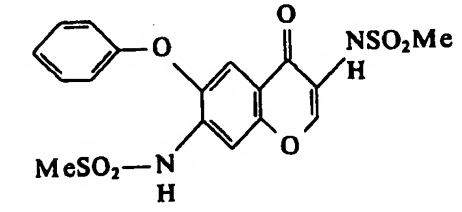
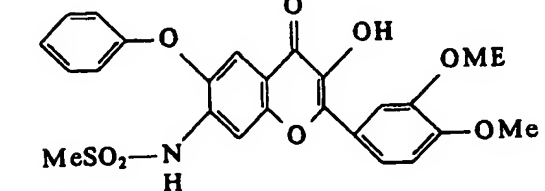
Tabelle 20

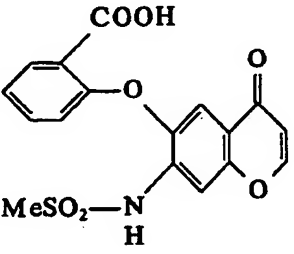
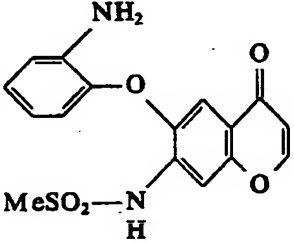
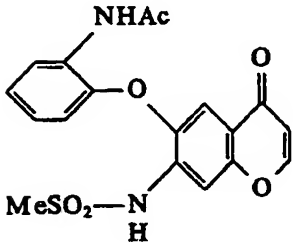
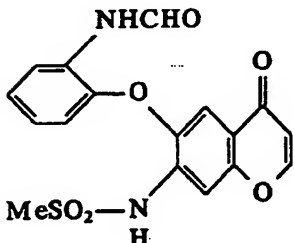
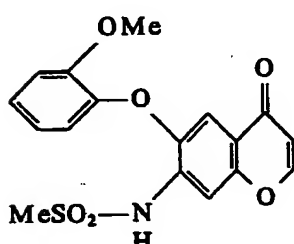
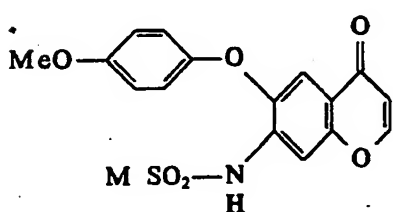
No.	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :
118		167–168 [Ethanol]	3200, 1745, 1620, 1450, 1335, 1310, 1160, 1070
119		>250 [Essigsäure]	3200, 1730, 1620, 1460, 1330, 1150
120		166–167.5 [IPA]	1730, 1705, 1640, 1615, 1435, 1340, 1230, 1160, 1155
121		238–241 [Essigsäure]	3250, 1725, 1620, 1480, 1450, 1375, 1330
122		>250 [Essigsäure]	3350, 1705, 1620, 1585, 1485, 1460, 1340, 1160
123		175–177 [Ethanol]	3220, 1680, 1640, 1620, 1485, 1450, 1330, 1295, 1210, 1155
124		155–156 [Ethylacetat – IPE]	3235, 1740, 1645, 1620, 1485, 1450, 1360, 1250, 1145

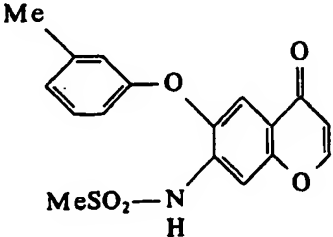
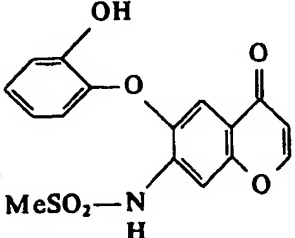
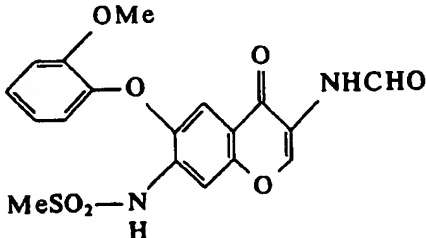
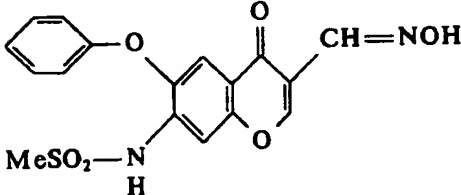
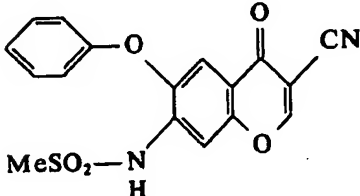
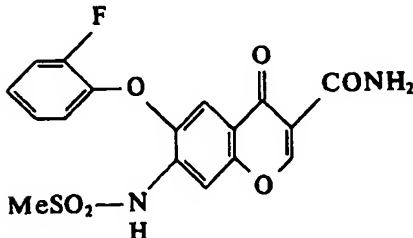
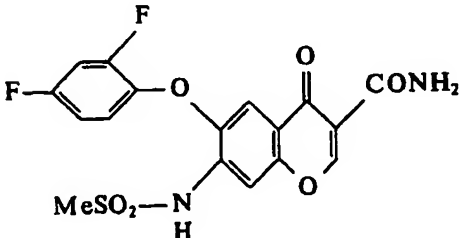


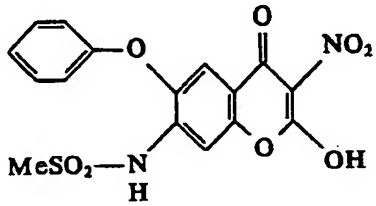
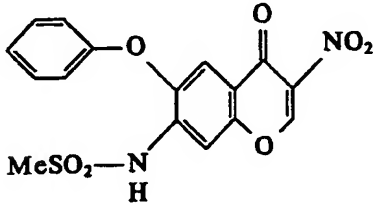
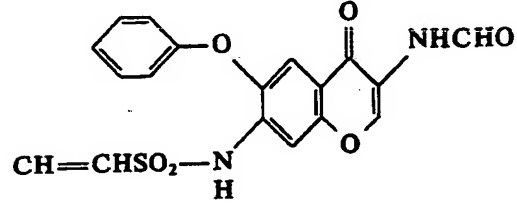
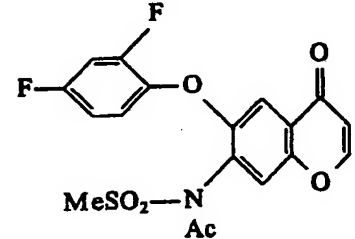
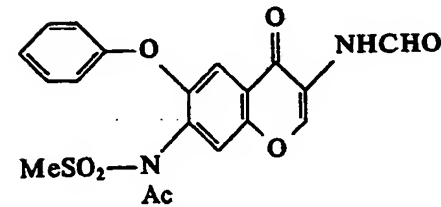
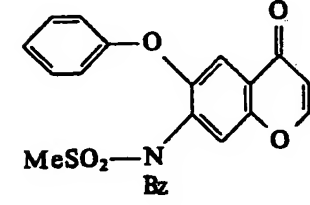
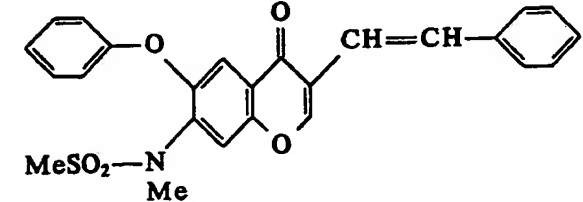
N .	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :
125	 <chem>CO(=O)Nc1cc(OC2=CC=CC=C2)c3cc(=O)oc(C(=O)O)c31</chem>	>250 [Ethanol]	3245, 1730, 1625, 1590, 1460, 1335, 1220, 1160
126	 <chem>NC(=O)c1cc(OC2=CC=CC=C2)c3cc(=O)oc(NC(=O)S(=O)(=O)C)c31</chem>	>250 [Methanol]	3425, 1700, 1645, 1625, 1450, 1325 1210, 1135
127	 <chem>OCc1cc(OC2=CC=CC=C2)c3cc(=O)oc(NC(=O)S(=O)(=O)C)c31</chem>	210–215 (dec.) [Ethylacetat]	3375, 3240, 1630, 1585, 1480, 1455, 1395, 1370, 1325, 1260, 1210
128	 <chem>CCOC(=O)Nc1cc(OC2=CC=CC=C2)c3cc(=O)oc(NC(=O)S(=O)(=O)C)c31</chem>	207–209 [Ethanol]	3230, 1740, 1620, 1535, 1480, 1450, 1325, 1210 1140
129	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)Nc1cc(OC2=CC=CC=C2)c3cc(=O)oc(NC(=O)S(=O)(=O)C)c31</chem>	147–150 [Benzol]	3250, 1745, 1620, 1525, 1490, 1450, 1360, 1330, 1230, 1140
130	 <chem>O=CNc1cc(OC2=CC=CC=C2)c3cc(=O)oc(NC(=O)S(=O)(=O)C)c31</chem>	214–216 [Acetonitril]	3225, 3120, 1710, 1625, 1610, 1555, 1450, 1215, 1150, 1145
131	 <chem>CC(=O)Nc1cc(OC2=CC=CC=C2)c3cc(=O)oc(NC(=O)S(=O)(=O)C)c31</chem>	236–238 [Ethanol]	3170, 1700, 1620, 1600, 1525, 1450, 1350, 1250, 1240, 1220, 1145

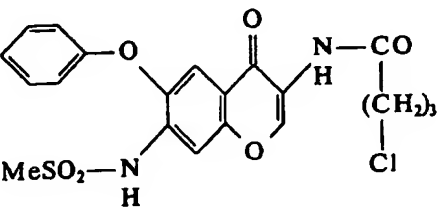
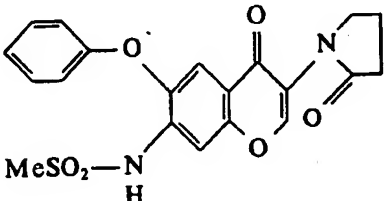
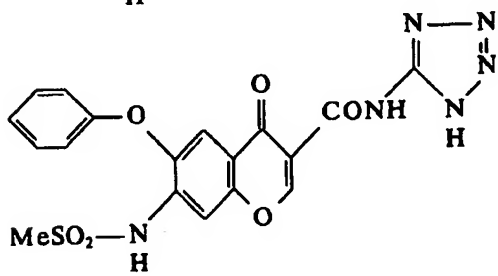
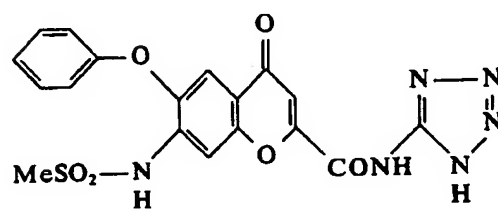
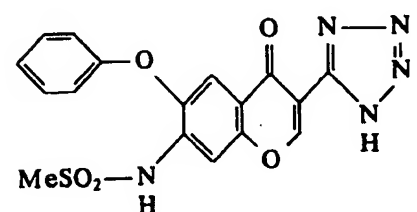
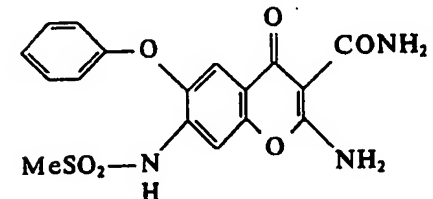
No.	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ :
132		223–225 [Ethanol]	3225, 1660, 1615, 1550, 1480, 1200, 1145
133		180–181 [IPA]	3100, 1640, 1605, 1500, 1460, 1390, 1360, 1160, 1140
134		165–166.5 [Ethylacetat- diethylether]	3450, 3250, 1635, 1605, 1485, 1460, 1325, 1210, 1150
135		174–175 [Ethanol]	3400, 1630, 1620, 1480, 1450, 1330, 1200, 1155
136		136–138 [Ethylacetat]	3325, 3225, 1615, 1590, 1480, 1445, 1325, 1205, 1145
137		240–242 [IPA]	3350, 3250, 1680, 1640, 1600, 1460, 1340, 1215, 1150
138		190–195 (dec.) [Ethylacetat]	3450, 3070, 1635, 1580, 1480, 1455, 1385, 1320, 1275

No.	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ :
139		>250 [Acetonitril]	3260, 1635, 1620, 1480, 1450, 1315, 1200, 1150
140		>250 [Acetonitril]	3530, 3400, 3300, 1680, 1620, 1560, 1480, 1330, 1225, 1140
141		103–104 [Diethylether]	1630, 1580, 1470, 1430, 1330, 1190, 1140
142		219.5–221.5 [Ethanol]	3450, 3350, 3250, 1680, 1620, 1590, 1520, 1480, 1460, 1380, 1340, 1260, 1220, 1200, 1160
143		111–113 (dec.) [Ethanol]	3250, 1680, 1620, 1500, 1350, 1210, 1160
144		199–200 [Ethanol]	3240, 1640, 1630, 1500, 1340, 1330, 1210, 1150
145		222–223.5 [Acetonitril]	3225, 1630, 1490, 1320, 1210, 1160, 1120

No.	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ :
146		243–246 [Acet nitril]	3150, 1720, 1670, 1640, 1605, 1480, 1360, 1330, 1260, 1220, 1160
147		238–240 [Acetonitril]	3415, 3300, 3200, 1635, 1620, 1455, 1330, 1290, 1155
148		130–132 [Ethanol]	3250, 1620, 1480, 1450, 1325, 1290, 1150
149		203–204 [Acetonitril]	3220, 1665, 1620, 1490, 1450, 1320, 1295, 1150
150		122.5–123.5 [Ethanol-IPE]	3220, 1620, 1490, 1450, 1325, 1290, 1150
151		122–124 [Ethanol]	3080, 1620, 1495, 1455, 1335, 1295, 1200, 1160

No.	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :
152		183.5–184.5 [Ethanol–DMF]	3170, 1620, 1455, 1330, 1160, 1140
153		186.5–187 [IPA]	3250, 1620, 1585, 1480, 1450, 1320, 1290, 1160, 1140
154		226.5–227 [Ethylacetat]	3280, 1685, 1620, 1600, 1495, 1460, 1335, 1145
155		199–200 [Ethanol]	3250, 1620, 1495, 1330, 1210, 1160
156		219.5–220.59 [Ethanol]	3140, 2240, 1650, 1620, 1485, 1455, 1330, 1155
157		249–251 [Essigsäure]	3330, 3260, 3150, 1695, 1620, 1490, 1455, 1330, 1285, 1155
158		>250 [Essigsäure]	3380, 3340, 1720, 1670, 1660, 1620, 1500, 1465, 1335, 1300, 1155

No.	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :
159		228–230 (dec.) [Acetonitril]	3300, 1755, 1740, 1620, 1600, 1535, 1485, 1440, 1390, 1330, 1205, 1145
160		225–227 [Acetonitril]	3170, 3070, 1670, 1620, 1480, 1450, 1330, 1300, 1150
161		233–234 [Acetonitril]	3270, 1685, 1620, 1600, 1460, 1340, 1220, 1150
162		176–178 [IPA]	1705, 1640, 1620, 1440, 1335, 1295, 1245, 1165
163		237–239 [Acetonitril]	3320, 1705, 1685, 1610, 1520, 1485, 1440, 1345, 1240, 1215, 1190, 1160
164		164–165.5 [Ethylacetat]	1685, 1650, 1610, 1475, 1435, 1360, 1285, 1260, 1200, 1160
165		187–189 [Ethanol]	1630, 1610, 1480, 1440, 1340, 1150,

No.	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup> :	
166		209–210 [Acetonitril]	3300, 3240, 1680, 1620, 1610, 1460, 1340, 1160	5  10
167		192–193 [Ethanol]	1680, 1635, 1610, 1485, 1335, 1280, 1160	15  20
168		>250 [Ethanol]	3350, 1680, 1620, 1580, 1495, 1465, 1310, 1220, 1170	25  30
169		>250 [2-Methoxyethanol]	3120, 1690, 1630, 1590, 1570, 1450, 1370, 1325, 1200, 1140	35  40
170		>250 [Dioxan-IPE]	3370, 3170, 1630, 1480, 1460, 1340, 1295, 1160	45
171		>250 [Acetonitril]	3460, 3380, 3125, 1640, 1570, 1545, 1475, 1320, 1220, 1150	50  55

## Beispiel 5

(1) Man löst 3 g 4-(2,4-Difluorphenoxy)-3-methylsulfonylaminophenol in 15 ml N,N-Dimethylformamid und gibt dazu 420 mg Natriumhydrid (Reinheit 60%). Die Mischung wird 20 min bei 20 bis 25°C gerührt. Dann werden 0,88 g Methylpropionat tropfenweise innerhalb von etwa 5 min derart zugesetzt, daß die Reaktionstemperatur unter 40°C gehalten wird. Das Gemisch wird 30 min bei 30 bis 40°C gerührt. Nach beendeter Reaktion werden 50 ml Wasser und 50 ml Ethylacetat zugesetzt und das resultierende Gemisch wird mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter verringertem Druck abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 20/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man erhält 1,2 g (Ausbeute 31,6%) Methyl-

trans-3-[4-(2,4-difluorphenoxy)-3-methylsulfonylaminophenoxy]-acrylat.

Fp. 98,5–98,9°C (umkristallisiert aus Ethylacetat-Diisopropylether);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3180, 1700, 1645, 1600, 1485, 1335;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,07 (3H, s), 3,73 (3H, s), 5,55 (1H, d,  $J = 12$  Hz), 6,70–7,40 (7H, m), 7,70 (1H, d,  $J = 12$  Hz).

5 Auf gleiche Weise werden die in Tabelle 21 gezeigten Verbindungen erhalten.

Tabelle 21

10	Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ :	NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :
15		101–103 [Ethylacetat – IPE]	3250, 1700, 1645, 1607, 1490, 1340, 1220, 1163, 1145, 1120	3.01 (3 H, s), 3.73 (3 H, s), 5.50 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 6.60–7.40 (9 H, m), 7.70 (1 H, d, $J = 12$ Hz)
20		140–143 [Ethylacetat – IPE]	3060, 1695, 1640, 1485, 1378, 1230, 1205, 1190, 1160, 1140	3.37 (3 H, s) 5.20 (1 H, d, $J = 6$ Hz), 6.72–7.42 (10 H, m)
25				
30		90.5–91.1 [IPE]	3250, 1700, 1620, 1495, 1405	1.23 (3 H, t, $J = 7$ Hz), 2.46 (3 H, s), 3.00 (3 H, s), 4.11 (2 H, q, $J = 7$ Hz), 4.95 (1 H, s), 6.55–7.55 (9 H, m)
35				
40		102–103	3250, 1700, 1645, 1585, 1565, 1480, 1330, 1175, 1140, 1120	2.98 (3 H, s), 3.75 (3 H, s), 5.65 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 7.80 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 6.20–8.50 (7 H, m), 8.58 (1 H, bs)
45				

(2) Man gibt 24 ml einer 1N wäßrigen Natriumhydroxidlösung zu 1,2 g Methyl-trans-3-[4-(2,4-difluorphenoxy)-3-methylsulfonylaminophenoxy]-acrylat und rührt die Mischung 1 h bei 20 bis 25°C. Dazu gibt man 30 ml Ethylacetat und stellt den pH der resultierenden Mischung mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf 4 ein. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Man erhält 1,0 g (Ausbeute 87,0%) ölige trans-3-[4-(2,4-Difluorphenoxy)-3-methylsulfonylaminophenoxy]-acrylsäure.

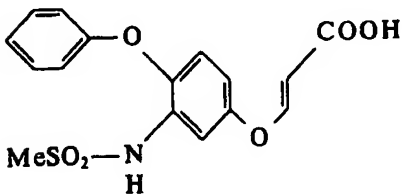
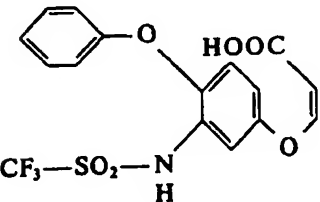
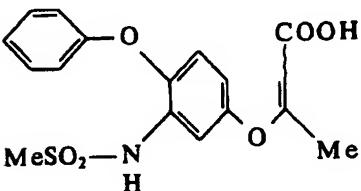
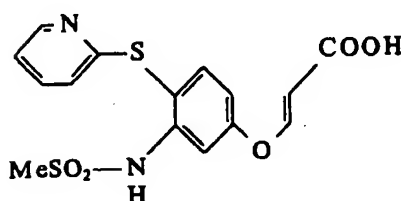
IR (rein)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1690, 1600, 1485;

55 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,07 (3H, s), 5,52 (1H, d,  $J = 12$  Hz), 6,70–7,04 (7H, m), 7,79 (1H, d,  $J = 12$  Hz).

Auf gleiche Weise werden die in Tabelle 22 aufgeführten Verbindungen erhalten.



Tabelle 22

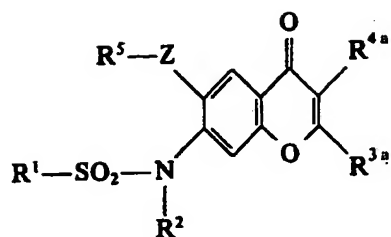
Angestrebte Verbindung	Fp. (°C)	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$	NMR $\delta$ :	
	110–111 (dec.)	3250, 1670, 1635, 1600, 1490, 1343, 1190, 1155	( $d_6$ -DMSO) 2.99 (3 H, s), 5.40 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 6.84–7.56 (8 H, m), 7.70 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 8.40 (1 H, bs)	5 10 15
	190–193 [Ethylacetat]	3150, 1680, 1625, 1490, 1230, 1210, 1185	( $\text{CDCl}_3$ + $d_6$ -DMSO) 5.15 (1 H, d, $J = 6$ Hz), 6.75–7.58 (9 H, m)	20
	153.6–154.1 [Ethylacetat – IPE]	1680, 1600, 1490, 1330	( $\text{CDCl}_3$ ) 2.47 (3 H, s), 3.02 (3 H, s), 4.94 (1 H, s), 6.55–7.55 (9 H, m)	25 30
	174–176	1680, 1650, 1580, 1480, 1320, 1180, 1125	( $\text{CDCl}_3$ ) 3.00 (3 H, s), 5.60 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 7.75 (1 H, d, $J = 12$ Hz), 6.70–8.50 (7 H, m)	35 40

(3) Man gibt 30 g Polyphosphorsäure zu 1,0 g trans-3-[4-(2,4-Difluorphenoxy)-3-methylsulfonylamino]phenoxy]-acrylsäure und rührt die Mischung 1 h bei 55 bis 65°C. Die Reaktionsmischung wird in 200 ml Eis-Wasser gegossen und 50 ml Ethylacetat werden zugesetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 5/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man erhält 0,4 g (Ausbeute 42,0%) 6-(2,4-Difluorphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on. Fp. 182,2 bis 182,8°C (umkristallisiert aus Ethylacetat); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3200, 3090, 1635, 1500, 1480; NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,26 (3H, s), 6,28 (1H, d,  $J = 6$  Hz), 7,18 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,20–7,66 (3H, m), 8,25 (1H, d,  $J = 6$  Hz), 10,09 (1H, bs).


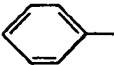
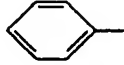
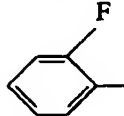
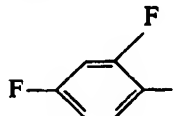
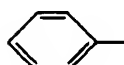




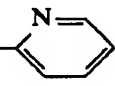

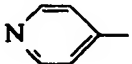
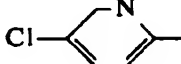
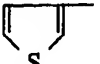
## Beispiel 6

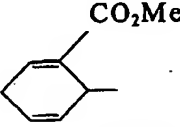
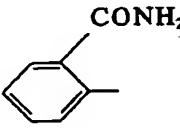
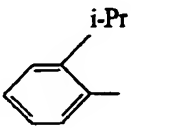
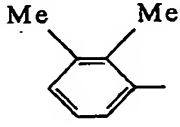
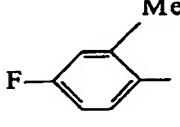
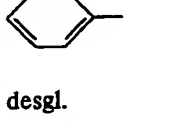
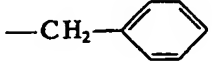
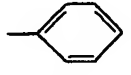
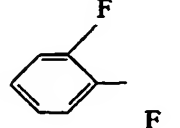
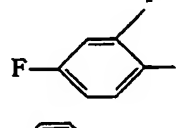
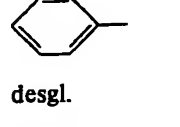
Die in Tabelle 23 aufgeführten Verbindungen werden auf gleiche Weise wie in Beispiel 5(3) erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind identisch mit denjenigen der Verbindungen in den Beispielen 1 bis 4.

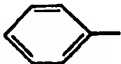
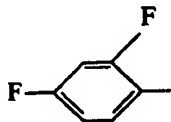

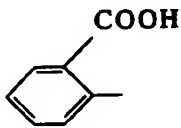
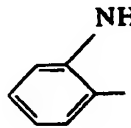
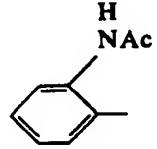
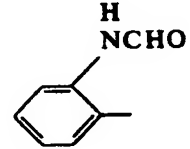
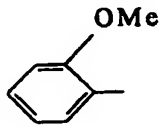
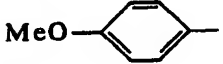
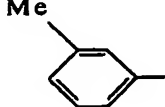
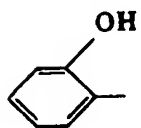
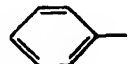
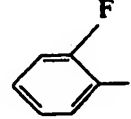
Tabelle 23

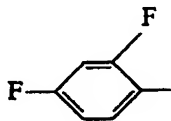
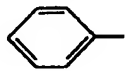
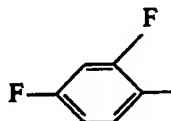

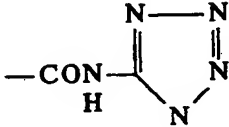


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	H		O
Et	H	H	H	desgl.	O
-CF <sub>3</sub>	H	H	H	desgl.	O
Me	H	Me	H	desgl.	O
Me	H	H	H		O
Me	H		H		O
Me	H	H	H	desgl.	H N
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	H	Me- 	O
	H	H	H		O
Me	H	H	-CHO		O
Me	H	H	-CHO		O
Me	H	Me	-CONH <sub>2</sub>		O
Me	H	H	-CONMe N	desgl.	O
Me	H	H	-CON- 	desgl.	O
Me	H	H	-CON- 	desgl.	O
Me	H	H	-CONOMe H	desgl.	O
Me	H	H	-CON- 	desgl.	O
Me	H	H	-CON- 	desgl.	O
Me	H	H	-CON- 	desgl.	O
Me	H	-CF <sub>3</sub>	H	desgl.	O
Me	H	Et	H	desgl.	O
Me	H	-i-Pr	H	desgl.	O
Me	H		H	desgl.	O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		S
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H	Et	desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H	i-Pr	desgl.	O
Me	H	H	CN		O
Me	H	H	CN		O
Me	H	Me	Me		O
Me	Ac	H	H	desgl.	O
Me	H	H	Me	desgl.	O
Me	H	H	CHO	desgl.	O
Me	H	H	COOEt	desgl.	O
Me	H	H	COOH	desgl.	O
Me	Ac	Me	COOEt	desgl.	O
Me	H	Me	COOH	desgl.	O

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	—CONH <sub>2</sub>		O
Me	H	H	Ac	desgl.	O
Me	H	Me	H		O
Me	H	H	—CH <sub>2</sub> OH		O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—CHCH}_3 \\   \\ \text{OH} \end{array}$	desgl.	O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	—CN		O
Me	H	H	—CONH <sub>2</sub>		O

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>4a</sup>	R <sup>5</sup>	Z
5	M	H	H	—CONH <sub>2</sub>		O
10	CH=CH—	H	H	H		O
15	Me	Ac	H	H		O
	Me	Bz	H	H		O
20	Me	ME	H	H	desgl.	O
25	Me	H	H		desgl.	O

## Beispiel 7

30 In 70 ml Toluol suspendiert man 3,4 g Methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxyphenylketon und gibt dazu 17 ml Ethylformiat. Ferner werden 3,4 g Natriumhydrid (Reinheit 60%) in Portionen während 20 min zugesetzt und die Mischung wird 5 h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wird in 300 ml Eis-Wasser gegossen und die wäßrige Schicht abgetrennt und mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt. Die Mischung wird dann  
 35 mit zwei 100 ml-Portionen Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt und zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck destilliert. Der Rückstand wird in 20 ml Essigsäure aufgelöst und dazu gibt man 1 ml konz. Chlorwasserstoffsäure. Die Mischung wird 30 min bei 50 bis 60°C erhitzt und mit 200 ml Wasser versetzt. Die resultierende Mischung wird mit 200 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem  
 40 Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 2,28 g (Ausbeute 65%) 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 216,7 bis 217,6°C.  
 IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3310, 1620, 1585, 1560, 1485, 1465, 1440, 1320, 1140.

## Beispiel 8

45 Man vermischt 3,21 g Methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxyphenylketon, 5,45 g Essigsäureanhydrid und 4,1 g Natriumacetat und rührt die Mischung 1,5 h bei 130 bis 140°C. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 200 ml Ethylacetat und 100 ml Wasser versetzt. Die organische Schicht  
 50 wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Ethylacetat-Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 860 mg (Ausbeute 25%) 2-Methyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 186,5 bis 187°C.

## Beispiel 9

55 In 16 ml Ethyl-o-formiat suspendiert man 3,21 g Methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxyphenylketon. Zu der eiskühlten Mischung tropft man 2,15 g einer 70%igen wäßrigen Perchlorsäurelösung während 10 min zu und rührt 30 min bei 20 bis 25°C. Man gibt 50 ml Diethylether zu und sammelt die resultierenden  
 60 Kristalle durch Filtration. Die Kristalle werden mit 50 ml Wasser vermischt. Die Mischung wird 2 min refluxiert und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 2,90 g (Ausbeute 87,6%) 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Die Eigenschaften (Schmelzpunkt, IR und NMR) dieser Verbindung stimmen mit denen der in Beispiel 1(3) erhaltenen Verbindung überein.  
 65

## Beispiel 10

(1) Man suspendiert in 500 ml Toluol 26,0 g Methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxyphenylketon und 52 ml Ethylformiat und gibt während 30 min bei 50 bis 60°C 16,3 g Natriumhydrid (Reinheit 60%) in Anteilen zu. Die Mischung wird 2 h refluxiert und das Reaktionsgemisch in 500 ml Eis-Wasser gegossen. Die Mischung wird mit 6N Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Das resultierende, ölige Material wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 3/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man erhält 25 g (Ausbeute 88,7%) 3-(2-Hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxybenzoyl)-acetaldehyd, Fp. 121 bis 123°C (umkristallisiert aus Ethylacetat).

(2) Man löst 25 g 2-(2-Hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxybenzoyl)-acetaldehyd in 260 ml Benzol und 130 ml N,N-Dimethylformamid und gibt dazu 26 ml N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal. Die Mischung wird 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in eine Mischung aus 200 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser gegossen. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Das resultierende, ölige Material wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 20/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man erhält 13 g (Ausbeute 50,4%) 3-Formyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on. Fp. 210 bis 215°C (Zers.) (umkristallisiert aus Toluol/Ethylacetat); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3125, 3070, 1685, 1635, 1615, 1485, 1455, 1340, 1305, 1210, 1150.

## Beispiel 11

(1) Man löst 50 g Methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxyphenylketon in 1 l N,N-Dimethylformamid und gibt dazu portionsweise 13,7 g Natriumhydrid (Reinheit 60%) während 30 min bei 20 bis 40°C zu. Die Mischung wird 1 h bei 30 bis 40°C gerührt und portionsweise mit 29,3 g Benzylbromid während 1 h bei 10 bis 15°C versetzt. Dann rührt man 1 h bei 20 bis 25°C und vermischt die Reaktionsmischung mit 500 ml Ethylacetat und 500 ml Wasser. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt und mit 500 ml Ethylacetat vermischt. Die Mischung wird mit konz. Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Man gewinnt 32,4 g (Ausbeute 50,7%) Methyl-2-benzyloxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxyphenylketon, Fp. 132 bis 134°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3225, 1660, 1500, 1420, 1335, 1215, 1160.

(2) Man vermischt 4,11 g Methyl-2-benzyloxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxyphenylketon, 20,6 ml Diethylcarbonat, 20,6 ml N,N-Dimethylformamid und 1,6 g Natriumhydrid (Reinheit 60%) und rührt das Gemisch 30 min bei 90 bis 100°C. Die Reaktionsmischung wird in 200 ml Eis-Wasser gegossen und die resultierende Mischung mit 50 ml Diethylether gewaschen. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt, mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 5 eingestellt und mit zwei 100 ml-Portionen Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 3/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man erhält 4,35 g (Ausbeute 90%) Ethyl-2-(2-benzyloxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxybenzoyl)-acetat. Fp. 85 bis 90°C (umkristallisiert aus Diisopropylether); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3325, 1740, 1655, 1605, 1495, 1425, 1395, 1340, 1200, 1160, 1120.

(3) In 50 ml Ethanol löst man 4,83 g Ethyl-2-(2-benzyloxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxybenzoyl)-acetat und gibt dazu 200 mg 5% Palladium-auf-Kohle. Die Mischung wird 1 h bei 40°C und Atmosphärendruck hydriert. Beendigung der Reaktion wird der Katalysator durch Filtration entfernt und das Filtrat zur Entfernung des Lösungsmittels unter verringertem Druck destilliert. Der Rückstand wird mit Diisopropylether vermischt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus einem Lösungsmittelgemisch von Ethylacetat und Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 3,46 g (Ausbeute 88%) Ethyl-2-(2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxybenzoyl)-acetat, Fp. 111,5 bis 112,5°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3330, 1740, 1640, 1490, 1345, 1210, 1160, 1120.

(4) Man löst 3,93 g Ethyl-2-(2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxybenzoyl)-acetat in 40 ml N,N-Dimethylformamid und gibt dazu 2,60 g N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal. Die Mischung wird 1 h bei 20 bis 25°C gerührt und das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser gegossen. Die resultierende Mischung wird mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 5 eingestellt und dann mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 3,55 g (Ausbeute 88,1%) 3-Ethoxycarbonyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 167 bis 168°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3200, 1745, 1620, 1450, 1335, 1310, 1160, 1070.

(5) Man gibt 80 ml Dioxan und 40 ml 6N Chlorwasserstoffsäure zu 4,03 g 3-Ethoxycarbonyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on und refluxiert die Mischung 30 min. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und mit 200 ml Wasser versetzt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus Essigsäure umkristallisiert. Man erhält 3,41 g (Ausbeute 91%) 3-Carboxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. > 250°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3200, 1730, 1620, 1460, 1330, 1150.

#### Beispiel 12

- (1) Man gibt 2,55 ml Essigsäureanhydrid zu 850 mg Ethyl-2-(2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxybenzoyl)-acetat und 540 mg Natriumacetat und rührt die Mischung 10 min bei 110 bis 120°C. Das Reaktionsgemisch wird in eine Mischung aus 20 ml Ethylacetat und 20 ml Wasser gegossen und das resultierende Gemisch mit 2N Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingest. Die organische Schicht wird mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 5/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man erhält 550 mg (Ausbeute 55,6%) 7-(N-Acetyl-N-methylsulfonylamino)-3-ethoxycarbonyl-2-methyl-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on. Fp. 166 bis 167°C (umkristallisiert aus Isopropylalkohol); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1730, 1705, 1640, 1615, 1435, 1340, 1230, 1160, 1155.
- (2) 10 ml Dioxan und 10 ml 6N Chlorwasserstoffsäure werden zu 500 mg 7-(N-Acetyl-N-methylsulfonylamino)-3-ethoxycarbonyl-2-methyl-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on gegeben. Die Mischung wird 20 min refluxiert, das Reaktionsgemisch auf 5 bis 10°C abgekühlt und mit 30 ml Wasser versetzt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Essigsäure umkristallisiert. Man erhält 400 mg (Ausbeute 95,2%) 3-Carboxy-2-methyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 238 bis 241°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1725, 1620, 1480, 1450, 1375, 1330.

#### Beispiel 13

- (1) 3,21 g Methyl-2-hydroxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxyphenylketon, 50 ml Ethylacetat und 3,2 g Natriumhydrid (Reinheit 60%) werden vermischt. Die Mischung wird 4 h refluxiert und das Reaktionsgemisch in 200 ml Eis-Wasser gegossen. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt, mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt und mit zwei 50 ml-Portionen Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Toluol vermischt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus einem Lösungsmittelgemisch von Ethylacetat und Diisopropylether umkristallisiert. Man gewinnt 2,65 g (Ausbeute 73%) 2-(2-Hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxybenzoyl)-aceton, Fp. 142 bis 143°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3230, 1620, 1580, 1490, 1345, 1320, 1250, 1220, 1160, 1130.
- (2) Man löst 3,63 g 2-(2-Hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxybenzoyl)-aceton in 18 ml N,N-Dimethylformamid und gibt dazu 2,62 g N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal. Die Mischung wird 1 h bei 20 bis 25°C gerührt und das Reaktionsgemisch in 100 ml Wasser gegossen. Die resultierende Mischung wird mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 5 eingestellt und dann mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 2,38 g (Ausbeute 64%) 3-Acetyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 175 bis 177°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3220, 1680, 1640, 1620, 1485, 1450, 1330, 1295, 1210, 1155.

#### Beispiel 14

- Man suspendiert 5,0 g Methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxyphenylketon in 85 ml Ethanol und gibt dazu 4,5 ml Diethyloxalat. Ferner gibt man 3,1 g Natriumhydrid (Reinheit 60%) portionsweise während 10 min zu und refluxiert die Mischung 1,5 h. Das Reaktionsgemisch wird in 300 ml Eis-Wasser gegossen und die resultierende Mischung mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und in 50 ml Essigsäure suspendiert. Man gibt 1 ml konz. Chlorwasserstoffsäure zu und rührt die Mischung 10 min bei 80°C. Nach Beendigung der Reaktion werden 200 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat zugesetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus einem Lösungsmittelgemisch von Ethylacetat und Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 3,5 g (Ausbeute 56%) 2-Ethoxycarbonyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 155 bis 156°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3235, 1740, 1645, 1620, 1485, 1450, 1360, 1250, 1145.

#### Beispiel 15

- Man gibt 1,06 ml Essigsäureanhydrid zu 2,0 g Methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-(2,4-difluorphenoxy)-phenylketon und 550 mg Natriumacetat und refluxiert die Mischung 1 h. Das Reaktionsgemisch wird in eine Mischung von 50 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser gegossen. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck abgetrennt und der Rückstand in 20 ml Ethanol aufgelöst. Dazu gibt man 12 ml einer 1N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und refluxiert die Mischung 10 min. Die Reaktionsmischung wird in ein Gemisch von 50 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser gegossen und die resultierende Mischung mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 2,0 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet.



Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 10/1-G misch von Toluol/Ethylacetat). Man gewinnt 300 mg (Ausbeute 14,4%) 7-Methylsulfonylamino-2-methyl-6-(2,4-Difluorphenoxy)-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 180 bis 181°C (umkristallisiert aus Isopropylalkohol).  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3100, 1640, 1605, 1500, 1460, 1390, 1360, 1160, 1140.

5

## Beispiel 16

Man löst 3,93 g Ethyl-2-(2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxybenzoyl)-acetat in 20 ml N,N-Dimethylformamid. Dazu gibt man 880 mg Natriumhydrid (Reinheit 60%) und rührt die Mischung 30 min bei 25 bis 30°C. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Eis-Wasser gegossen, und dazu gibt man 50 ml Diethylether. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt, mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 5 eingestellt und mit zwei 50 ml-Portionen Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 3,05 g (Ausbeute 87,9%) 2-Hydroxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. > 250°C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3530, 3400, 3300, 1680, 1620, 1560, 1480, 1330, 1225, 1140.

10

15

## Beispiel 17

20

(1) In 25 ml Methanol werden 2,0 g Methyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxyphenylketon und 1,03 g 3,4-Dimethoxybenzaldehyd suspendiert. Dazu gibt man 5 ml 50% wäßriges Natriumhydroxid und rührt die Mischung 3 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird in ein Gemisch von 20 ml Ethylacetat und 20 ml Wasser gegossen. Die resultierende Mischung wird mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 2,0 eingestellt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit Wasser und Ethylacetat in dieser Reihenfolge gewaschen und aus Essigsäure umkristallisiert. Man erhält 2,2 g (Ausbeute 75,6%) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-vinyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxyphenylketon.  
Fp. 210 bis 212°C (umkristallisiert aus Essigsäure);  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3520, 3250, 1625, 1490, 1340, 1155, 1120.

25

30

(2) 2,0 g 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-vinyl-2-hydroxy-4-methylsulfonylamino-5-phenoxyphenylketon werden in 20 ml Methanol suspendiert. Dazu gibt man 3,7 ml einer 15%igen wäßrigen Natriumhydroxidlösung, um eine Lösung zu erhalten. Man tropft während 10 min bei 0 bis 5°C 2,5 ml einer 15%igen wäßrigen Wasserstoffperoxid-Lösung zu und rührt die Mischung 10 h bei der gleichen Temperatur. Die Reaktionsmischung wird in ein Gemisch von 50 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser gegossen. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 200/1-Gemisch von Chloroform/Methanol). Man erhält 220 mg (Ausbeute 10,7%) 3-Hydroxy-7-methylsulfonylamino-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
Fp. 222 bis 223,5°C (umkristallisiert aus Acetonitril);  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3225, 1630, 1490, 1320, 1210, 1160, 1120.

35

40

## Beispiel 18

(1) 3,47 g 2-Hydroxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on werden in 50 ml Essigsäure suspendiert. Dazu gibt man 1,67 ml konz. Salpetersäure (spezifisches Gewicht = 1,38) und rührt die Mischung 20 min bei 100 bis 110°C. Die Reaktionsmischung wird in 300 ml Eis-Wasser gegossen. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 800 mg (Ausbeute 20,4%) 2-Hydroxy-7-methylsulfonylamino-3-nitro-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 228 bis 230°C (Zers.).  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 1755, 1740, 1620, 1600, 1535, 1485, 1440, 1390, 1330, 1205, 1145.

45

50

(2) 3,92 g 2-Hydroxy-7-methylsulfonylamino-3-nitro-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on werden mit 80 ml 1N wäßriger Natriumhydroxidlösung vermischt. Die Mischung wird 5 h bei 20 bis 25°C gerührt und der pH der Mischung mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf 5 eingestellt. Dann werden 50 ml Ethylacetat zugesetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt und der resultierende, gelbe Feststoff in N,N-Dimethylformamid aufgelöst. Man gibt 2,62 g N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal zu, rührt die Mischung 1 h bei 20 bis 25°C und gießt das Reaktionsgemisch in 300 ml Wasser. Die resultierende Mischung wird mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und dann aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 1,54 g (Ausbeute 41%) 3-Nitro-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 225 bis 227°C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3170, 3070, 1670, 1620, 1480, 1450, 1330, 1300, 1150.

55

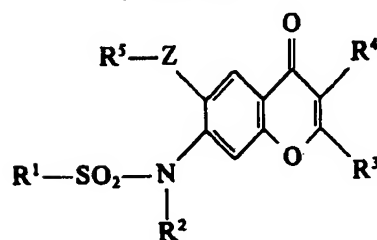
60

## Beispiel 19


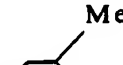
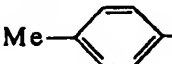

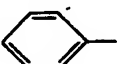
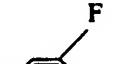
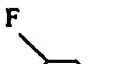

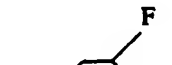
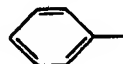
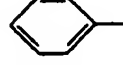
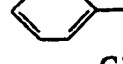
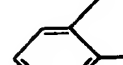
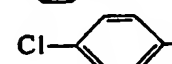

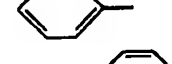
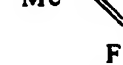
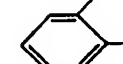
65


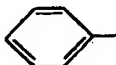

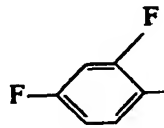

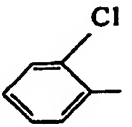
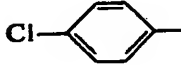
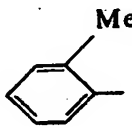
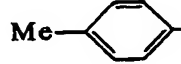
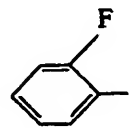


Die in Tabelle 24 aufgeführten Verbindungen werden auf gleiche Weise wie in den Beispielen 7 bis 18 erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind mit denen der Verbindungen in den Beispielen 1 bis 4 identisch.






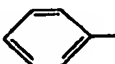
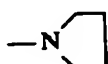

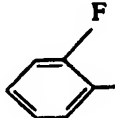
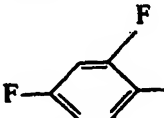




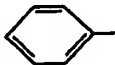

Tabelle 24




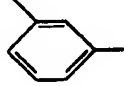
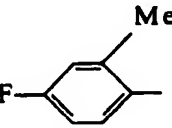
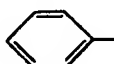
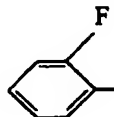
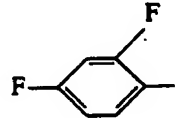
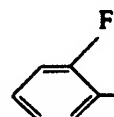
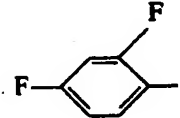

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	—OCH <sub>3</sub>		O
Me	H	H	OH	desgl.	O
Me	H	H	—SCH <sub>3</sub>	desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Et	H	H	H	desgl.	O
—CF <sub>3</sub>	H	H	H	desgl.	O
Me	H	Me	H	desgl.	O
Me	H	H	H		O
Me	H		H		O
Me	H	H	H	desgl.	H N
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O

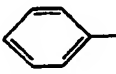
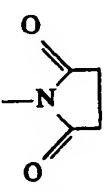


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	H	Cl- 	O
Me	H	H	H	Me- 	O
Me	H	H	H	Me- 	O
	H	H	H		O
Me	H	H	-NH <sub>2</sub>	F- 	O
Me	H	H	-NH <sub>2</sub>	F- 	O
Me	H	H	-NH <sub>2</sub>	F- 	O
Me	H	H	-NH <sub>2</sub>	F- 	O
Me	H	Me	-NH <sub>2</sub>		O
ClCH <sub>2</sub> -	H	H	-NH <sub>2</sub>		O
Et	H	H	-NH <sub>2</sub>		O
Me	H	H	-NH <sub>2</sub>	Cl- 	O
Me	H	H	-NH <sub>2</sub>	Cl- 	O
Me	H	H	-NH <sub>2</sub>	Me- 	O
Me	H	H	-NH <sub>2</sub>	Me- 	O
Me	H	H	-NCHO H	F- 	O
Me	H	H	-NCHO H	F- 	O

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H H	—NCHO H	F- 	O
Me	H Me	—NCHO H		O
Me	H H	—NAc H		O
Me	H H	—NCHO H	F- 	O
ClCH <sub>2</sub> —	H H	—NCHO H		O
Me	H H	$  \begin{array}{c}  \text{H} \\    \\  \text{—NCO} \\    \\  (\text{CH}_2)_2 \\    \\  \text{CO}_2\text{H}  \end{array}  $	desgl.	O
Et	H H	—NCHO H	desgl.	O
—CF <sub>3</sub>	H H	—NCHO H	desgl.	O
Me	H H	—NCHO H	Cl- 	O
Me	H H	—NCHO H	Cl- 	O
Me	H H	—NCHO H	Me- 	O
Me	H H	—NCHO H	Me- 	O
Me	H H	Me —NCHO	F- 	O
Me	H H	Me —NCHO	F- 	O
Me	H H	Et —NCHO		O

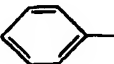
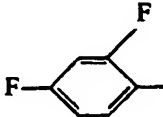



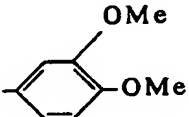
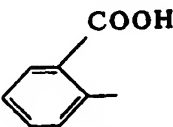
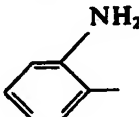
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{Me} \\   \\ \text{—N—Ac} \end{array}$		0
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NCHO} \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array}$	desgl.	0
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NHCHO} \\   \\ (\text{CH}_2)_3 \\   \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{array}$		0
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NCO} \\   \\ \text{H} \end{array}$ 		0
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NH} \\   \\ \text{CO} \\   \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{array}$		0
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{Me} \\   \\ \text{—N—} \\   \\ \text{Me} \end{array}$		0
Me	H	H			0
Me	H	H	—NHOH	desgl.	0
Me	H	H	—CHO		0
Me	H	H	—CHO		0
Me	H	Me	—CONH <sub>2</sub>		0
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—CONMe} \\   \\ \text{H} \end{array}$	desgl.	0
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—CON} \\   \\ \text{H} \end{array}$ 		0
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—CONH} \\   \\ \text{H} \end{array}$ 		0
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—CONOMe} \\   \\ \text{H} \end{array}$		0

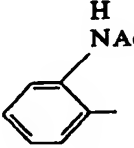
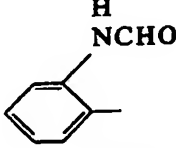
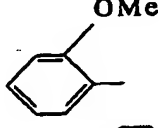
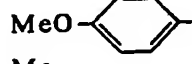
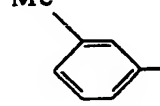
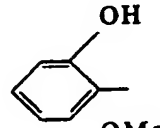
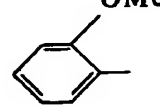
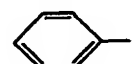
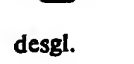
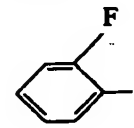
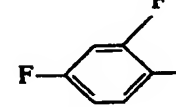
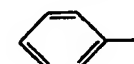
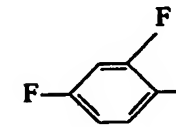
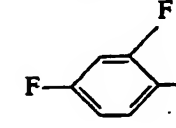
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H			O
Me	H	H			O
Me	H	H			O
Me	H	-CF <sub>3</sub>	H	desgl.	O
Me	H	Et	H	desgl.	O
Me	H	-i-Pr	H	desgl.	O
Me	H		H	desgl.	O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		S
Me	H	H		desgl.	O
M	H	H	Et	desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O

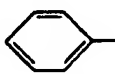
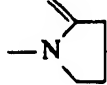
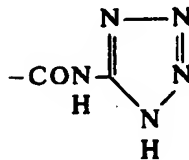
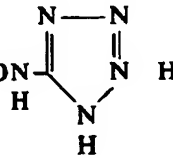
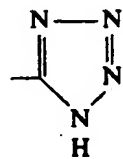
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	—i-Pr		O
Me	H	H	—NCHO H	Me 	O
Me	H	H	—NCHO H	Me F 	O
Me	H	H	—NCHO H		S
Me	H	H	—NAc H	F 	O
Me	H	H	—C=NOH H	desgl.	O
Me	H	H	—C=NOH H	F F 	O
Me	H	H	—CN	F 	O
Me	H	H	—CN	F F 	O
Me	H	H	H	desgl.	O
Me	Ac	H	H		O
Me	H	H	Me	desgl.	O
Me	H	H	—NH <sub>2</sub>	desgl.	O
Me	H	H	—NCHO H	desgl.	O
Me	H	H	Me —NCHO	desgl.	O
Me	H	H	—NMe H	desgl.	O
Me	H	H	—NEt H	desgl.	O
Me	H	H	—NCO <sub>2</sub> Me H	d sgl.	O

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	Br		O
Me	H	H	Cl	desgl.	O
Me	H	H	$\text{—NCONH}_2$ H	desgl.	O
Me	H	H	$\text{—NCONH}_2$ Me	desgl.	O
Me	Ac	H		desgl.	O
Me	H	H	$\text{—NCHO}$   $\text{CH}_2$   $\text{CO}_2\text{H}$	desgl.	O
Me	H	Br	$\text{—NH}_2$ (Bromwasserstoff- säuresalz-Form)	desgl.	O
Me	H	Br	$\text{—NCHO}$ H	desgl.	O
Me	H	$\text{—OMe}$	$\text{—NCHO}$ H	desgl.	O
Me	H	$\text{—OH}$	$\text{—NCHO}$ H	desgl.	O
Me	H	$\text{—CN}$	$\text{—NCHO}$ H	desgl.	O
Me	H	H	$\text{—N}$ 	desgl.	O
Me	H	H	$\text{—N}$ 	desgl.	O
Me	H	H	$\text{—CONH}_2$	desgl.	O
Me	H	$\text{—COOH}$	H	desgl.	O
Me	H	$\text{—CONH}_2$	H	desgl.	O
Me	H	$\text{—CH}_2\text{OH}$	H	desgl.	O
Me	H	$\text{—NCOOEt}$ H	H	desgl.	O
Me	H	$\text{—NCOOt-Bu}$ H	H	desgl.	O
Me	H	$\text{—NCHO}$ H	H	desgl.	O



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	$\begin{array}{c} \text{—NAc} \\ \text{H} \end{array}$	H		O
Me	H	$\text{—NH}_2$	H	desgl.	O
Me	H	Me	H		O
Me	H	H	$\text{—CH}_2\text{OH}$		O
Me	H	H	$\text{—CH=CH—}$ 	desgl.	O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—CHCH}_3 \\   \\ \text{OH} \end{array}$	desgl.	O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—CH}_2\text{NAc} \\ \text{H} \end{array}$	desgl.	O
Me	H	H	$\text{—CH}_2\text{NH}_2$	desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	$\text{—OH}$	H	desgl.	O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{Me} \\ \diagup \\ \text{—N=CHN} \\ \diagdown \\ \text{Me} \end{array}$	desgl.	O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NCCHCH}_3 \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{OOH} \end{array}$	desgl.	O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NCCHCH}_3 \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{ONH}_2 \end{array}$	desgl.	O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NSO}_2\text{Me} \\ \text{H} \end{array}$	desgl.	O
Me	H		$\text{—OH}$	desgl.	O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	$\begin{matrix} \text{—NCHO} \\ \text{H} \end{matrix}$		O
Me	H	H	$\begin{matrix} \text{—C=NOH} \\ \text{H} \end{matrix}$		O
Me	H	H	$\text{—CN}$	desgl.	O
Me	H	H	$\text{—CONH}_2$		O
Me	H	H	$\text{—CONH}_2$		O
Me	H	$\text{—OH}$	$\text{—NO}_2$		O
Me	H	H	$\text{—NO}_2$	desgl.	O
$\text{CH}_2=\text{CH—}$	H	H	H	desgl.	O
Me	Ac	H	H		O
Me	Ac	H	$\begin{matrix} \text{—NCHO} \\ \text{H} \end{matrix}$		O

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z	
Me	Bz	H	H		O	5
Me	Me	H	H	desgl.	O	
			—NH—   CO   (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>2</sub> Cl	desgl.	O	10
Me	H	H				15
			O    —N— 	desgl.	O	20
Me	H	H				25
			—CON— 	desgl.	O	
Me	H	—CON— 	H	desgl.	O	30
Me	H	H				35
				desgl.	O	40
Me	H	—NH <sub>2</sub>	—CONH <sub>2</sub>	desgl.	O	
Me	H	Me	Me	desgl.	O	45

## Beispiel 20

(1) 8,0 g Natriumhydroxid werden in 240 ml Wasser aufgelöst. In dieser Lösung löst man 24,3 g 3-Acetylamino-4-phenoxyphenol und gibt 10,9 g 3-Chlorpropionsäure zu. Die Mischung wird 30 min refluxiert, das Reaktionsgemisch mit Wasser gekühlt und die resultierenden Kristalle werden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wird mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 9 eingestellt und mit zwei 50 ml-Portionen Ethylacetat gewaschen. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt, mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt und mit 200 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt (die organische Schicht) wird mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt und die resultierenden Kristalle werden mit Diethylether gemischt. 50

Die dabei erhaltenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Man erhält 10,0 g (Ausbeute 31,7%) 3-(3-Acetylamino-4-phenoxyphenoxy)-propionsäure, Fp. 138 bis 140°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3270, 1730, 1630, 1590, 1540, 1475, 1425, 1220;

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2,00 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 6 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6 Hz), 6,50–7,92 (7H, m), 7,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,22 (1H, bs). 60

(2) Die folgende Verbindung wird auf gleiche Weise wie in Beispiel 1 (2) erhalten.

7-Acetylamino-2,3-dihydro-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on;

Fp. 214 bis 215°C (umkristallisiert aus Acetonitril-Ethylacetat);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3305, 1700, 1665, 1615, 1590, 1520, 1438, 1270, 1245, 1220;

NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2,16 (3H, s), 2,69 (2H, t, J = 6 Hz), 4,49 (2H, t, J = 6 Hz), 6,75–7,54 (5H, m), 7,19 (1H, s), 8,06 (1H, s), 9,32 (1H, bs). 65

(3) Die folgende Verbindung wird auf gleiche Weise wie in Beispiel 1(3) erhalten.

7-Acetylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on;

Fp. 233 bis 235°C (umkristallisiert aus Chloroform-Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 3060, 1695, 1635, 1510, 1435, 1303, 1245, 1210;

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2,22 (3H, s), 6,24 (1H, d, J = 6 Hz), 7,10–7,63 (6H, m), 8,21 (1H, d, J = 6 Hz), 8,53 (1H, s), 9,91 (1H, bs).

(4) 2,95 g 7-Acetylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on werden in 30 ml N,N-Dimethylformamid aufgelöst.

Dazu gibt man unter Eiskühlung 440 mg Natriumhydrid (Reinheit 60%) und rührt die Mischung bei der gleichen Temperatur, bis die Bildung von Wasserstoffgas beendet ist. Dann tropft man 1,26 g Methansulfonylchlorid zu und rührt die Mischung 1 h bei 20 bis 25°C. 200 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat werden zugesetzt. Die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Die resultierenden Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 3,22 g (Ausbeute 86,1%) 7-(N-Acetyl-N-methylsulfonylamino)-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 166 bis 169°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1700, 1640, 1620, 1480, 1445, 1360, 1295, 1155;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 3,40 (3H, s), 6,30 (1H, d, J = 6 Hz), 7,11–7,63 (7H, m), 7,86 (1H, d, J = 6 Hz).

#### Beispiel 21

2,95 g 7-Acetylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on werden in 30 ml N,N-Dimethylformamid aufgelöst. Dazu gibt man unter Eiskühlung 1,35 g Kalium-tert.-butoxid und rührt die Mischung 30 min bei der gleichen Temperatur. Dann tropft man 1,55 g Ethansulfonylchlorid zu und rührt die Mischung 1 h bei 20 bis 25°C. 200 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat werden zugesetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Die resultierenden Kristalle werden mit 20 ml einer 1N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und 10 ml Ethanol vermischt. Das Gemisch wird 2 h refluxiert und mit 100 ml Wasser und 100 ml Ethylacetat versetzt. Die Mischung wird mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 5/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man erhält 0,75 g (Ausbeute 21,7%) 7-Ethylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Fp. 216 bis 218°C (umkristallisiert aus Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3070, 1620, 1582, 1490, 1455, 1335, 1200, 1155, 1138;

NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,25 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,22 (1H, d, J = 6 Hz), 7,01–7,47 (5H, m), 7,68 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 6 Hz), 9,21 (1H, bs).

#### Beispiel 22

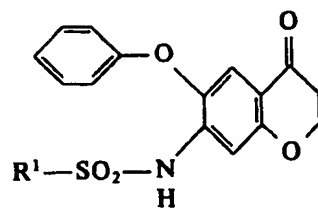
(1) Man vermischt 29,7 g 7-Acetylamino-2,3-dihydro-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, 30 ml Ethanol und 300 ml 6N Chlorwasserstoffsäure und refluxiert die Mischung 1 h. Das Reaktionsgemisch wird in 3 l Eis-Wasser gegossen. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 23,5 g (Ausbeute 92,2%) 7-Amino-2,3-dihydro-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 154 bis 155°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3470, 3330, 1655, 1610, 1570, 1500, 1460, 1320, 1300, 1255.

(2) Man löst in 200 ml Pyridin 25,5 g 7-Amino-2,3-dihydro-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on und tropft in die bei 20 bis 25°C gehaltene Lösung 12,6 g Methansulfonylchlorid. Die Mischung wird 12 h bei der gleichen Temperatur umgesetzt. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 200 ml Ethylacetat aufgelöst. Die Lösung wird mit zwei 500 ml-Portionen einer 1N wäßrigen Natriumhydroxidlösung extrahiert. Die Extrakte (die wäßrigen Schichten) werden vereinigt, mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt und mit zwei 300 ml-Portionen Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte (die organischen Schichten) werden vereinigt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Die resultierenden Kristalle werden aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 27,0 g (Ausbeute 81,1%) 2,3-Dihydro-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Die Eigenschaften (Schmelzpunkt und IR) dieser Verbindung stimmen mit denen der in Beispiel 1(2) erhaltenen Verbindung überein.

Die in den Tabellen 25 und 26 aufgeführten Verbindungen werden in gleicher Weise erhalten.

Tabelle 25

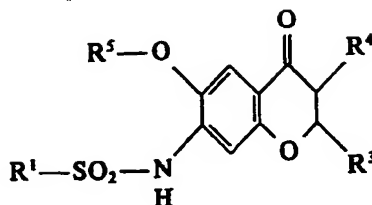


$\text{R}^1$	Fp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$
$\text{ClCH}_2\text{—}$	158–160 [IPA]	3150, 1660, 1610, 1480, 1440, 1255, 1190, 1160, 1140
Et	174–175 [Ethanol]	3020, 1665, 1620, 1500, 1450, 1330, 1270
$^*\text{CH}_2=\text{CH—}$	132–136 (Zers.) [Ethyl-acetat-IPE]	3050, 1660, 1605, 1485, 1325, 1265, 1220, 1135

**Bemerkung:**

\* 2-Chlorethansulfonylchlorid wird anstelle von Methansulfonylchlorid verwendet.

Tabelle 26



R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>
Me	H	H		131–132 [Ethanol]	3240, 1670, 1610, 1490, 1440, 1325, 1255
Me	H	H		146–147 [Ethanol]	3100, 1670, 1490, 1325, 1270, 1145
Me	H	H		167–168 [Ethanol]	3175, 1670, 1615, 1490, 1440, 1340, 1260
Me	H	H		143–144 [Methanol]	3120, 1665, 1610, 1485, 1440, 1320, 1265, 1215, 1160, 1135
—CF <sub>3</sub>	H	H		128–130 [IPE]	3140, 1680, 1610, 1480, 1440, 1370, 1260, 1230, 1210, 1200, 1135
Me	Me	H		144–145 [Ethanol]	1665, 1610, 1495, 1440, 1320, 1260, 1215, 1135
Me	H	H		130–131 [Ethanol]	3230, 1680, 1610, 1470, 1440, 1320, 1255, 1160
Me	H	H		144–146 [Ethanol]	3250, 1670, 1610, 1480, 1440, 1340, 1255, 1160
Me	H	H		157–159 [Toluol]	3230, 1690, 1610, 1480, 1440, 1340, 1260, 1160
Me	H	H		120–121 [Toluol]	3250, 1680, 1615, 1490, 1440, 1340, 1320, 1260, 1135
Me	H	H		163,5–165 [Ethanol]	3220, 1665, 1605, 1575, 1495, 1420
Me	H	Br		137–140 [Toluol]	3250, 1680, 1610, 1485, 1325, 1260, 1205
Me	H	—OMe		139–141 [Ethanol]	3230, 1680, 1610, 1490, 1450, 1330, 1260, 1210, 1150
Me	H	—SMe		126–128 [Ethanol]	3250, 1690, 1610, 1480, 1440, 1340, 1260, 1220, 1160, 1140

## Beispiel 23

Die in Tabelle 27 gezeigten Verbindungen werden auf gleiche Weise wie in Beispiel 20, 21 oder 22 erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind mit denen der Verbindungen in den Beispielen 1 bis 4 identisch.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

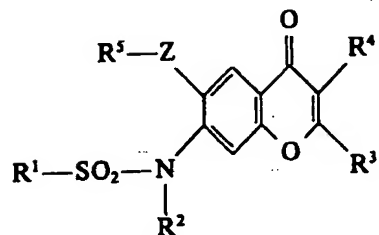
50

55

60

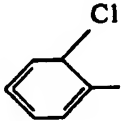
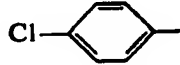
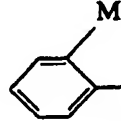
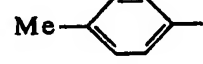
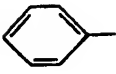

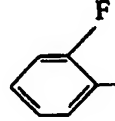
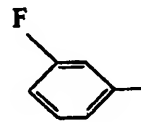
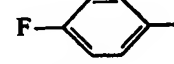

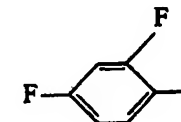

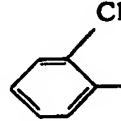
65


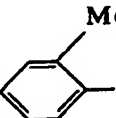

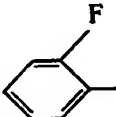
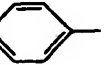
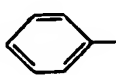

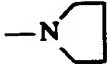
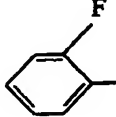
Tabelle 27

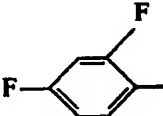







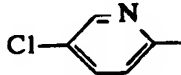

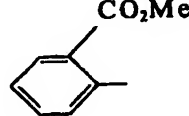
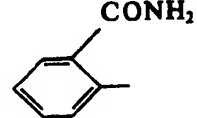


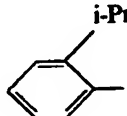
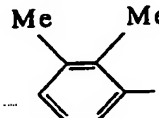
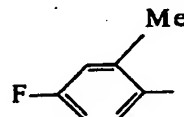
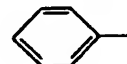
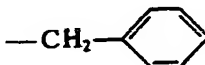
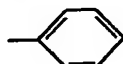


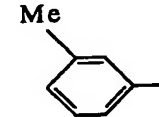
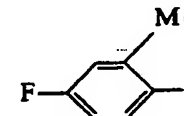

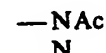
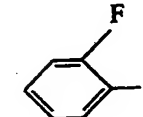


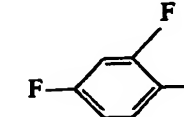

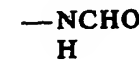

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	H		O
Me	H	H	—OMe	desgl.	O
Me	H	H	—SMe	desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Et	H	H	H	desgl.	O
—CF <sub>3</sub>	H	H	H	desgl.	O
Me	H	Me	H	desgl.	O
Me	H	H	H		O
Me	H		H		O
Me	H	H	H	desgl.	H N
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O

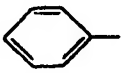
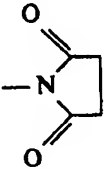
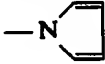




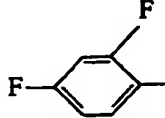



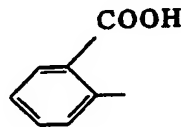
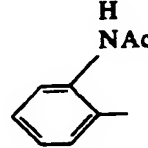
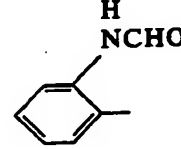
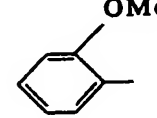
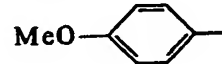
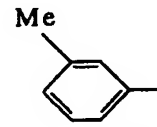
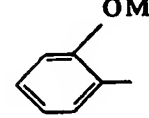
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
	H	H	H		O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NCHO} \\ \text{H} \end{array}$		O
Me	H	H	desgl.		O
Me	H	H	desgl.		O
Me	H	Me	desgl.		O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NAc} \\ \text{H} \end{array}$	desgl.	O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NCHO} \\ \text{H} \end{array}$		O
ClCH <sub>2</sub> —	H	H	desgl.		O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{—NCO} \\   \\ (\text{CH}_2)_2 \\   \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	desgl.	O
Et	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NCHO} \\ \text{H} \end{array}$	desgl.	O
—CF <sub>3</sub>	H	H	desgl.	desgl.	O
Me	H	H	desgl.		O


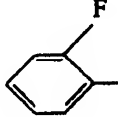
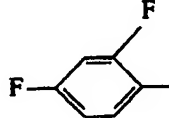

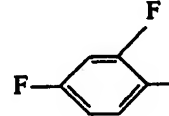

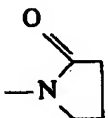
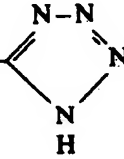
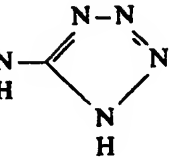
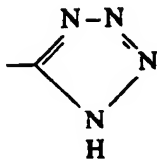
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	—NCHO H	Cl- 	0
Me	H	H	desgl.		0
Me	H	H	desgl.	Me- 	0
Me	H	H	Me —NCHO		0
Me	H	H	desgl.	F- 	0
Me	H	H	Et —NCHO		0
Me	H	H	Me —NAc	desgl.	0
Me	H	H	—NCHO	desgl.	0
Me	H	H	—CH <sub>2</sub> —CO <sub>2</sub> Me	desgl.	0
			—NCHO		
Me	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CO <sub>2</sub> Et	desgl.	0
			—NCO- 		
Me	H	H	H	desgl.	0
Me	H	H	—NH —CO —CO <sub>2</sub> Et	desgl.	0
Me	H	H	Me —N Me	desgl.	0
Me	H	H	—N 	desgl.	0
Me	H	H	—NHOH	desgl.	0
Me	H	H	—CHO		0

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	—CHO		O
Me	H	Me	—CONH <sub>2</sub>		O
Me	H	H	—CONMe H	desgl.	O
Me	H	H	—CONH H 	desgl.	O
Me	H	H	—CONH H 	desgl.	O
Me	H	H	—CONOMe H	desgl.	O
Me	H	H	—CON Me Me	desgl.	O
Me	H	H	—CON 	desgl.	O
Me	H	H	—CONH H 	desgl.	O
Me	H	—CF <sub>3</sub>	H	desgl.	O
Me	H	Et	H	desgl.	O
Me	H	—i-Pr	H	desgl.	O
Me	H		H	desgl.	O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
M	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		S
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H	Et	desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H			O
Me	H	H	desgl.		O
Me	H	H	desgl.		S
Me	H	H			O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H			O
Me	H	H	H	desgl.	O
Me	H	Me	Me		O
Me	H	H		d sgl.	O
Me	H	H		desgl.	O

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	$\text{—NCO}_2\text{Me}$ H		O
Me	H	H	Br	desgl.	O
Me	H	H	Cl	desgl.	O
Me	H	H	$\text{—NCONH}_2$ H	desgl.	O
Me	H	H	Me $\text{—NCONH}_2$	desgl.	O
Me	Ac	H		desgl.	O
Me	H	H	$\text{—NCHO}$   CH <sub>2</sub>   CO <sub>2</sub> H	desgl.	O
Me	H	Br	$\text{—NCHO}$ H	desgl.	O
Me	H	—OMe	desgl.	desgl.	O
Me	H	—OH	desgl.	desgl.	O
Me	H	—CN	desgl.	desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H	$\text{—N—}$  H	desgl.	O
Me	H	H	—CHO	desgl.	O
Me	H	H	—COOEt	desgl.	O
Me	H	H	—COOH	desgl.	O
Me	Ac	Me	—COOEt	desgl.	O
Me	H	Me	—COOH	desgl.	O
Me	H	H	—CONH <sub>2</sub>	desgl.	O
Me	H	H	Ac	desgl.	O
Me	H	—COOEt	H	desgl.	O
Me	H	—COOH	H	desgl.	O
Me	H	—CONH <sub>2</sub>	H	desgl.	O
Me	H	—NCOOEt H	H	desgl.	O
Me	H	—NCOOt—Bu H	H	desgl.	O
Me	H	—NCHO H	H	desgl.	O

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	—NAc H	H		0
Me	H	Me	H		0
Me	H	H	—CH=CH— 		0
Me	H	H	—CH <sub>2</sub> NAc H	desgl.	0
Me	H	H		desgl.	0
Me	H	H	—N=CHN— Me Me	desgl.	0
Me	H	H	—NSO <sub>2</sub> Me H	desgl.	0
Me	H	H	H		0
Me	H	H	H		0
Me	H	H	H		0
Me	H	H	H		0
Me	H	H	H		0
Me	H	H	H		0
Me	H	H	—NCHO H		0

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	—CN		O
Me	H	H	—CONH <sub>2</sub>		O
Me	H	H	—CONH <sub>2</sub>		O
Me	H	H	—NO <sub>2</sub>		O
CH <sub>2</sub> =CH—	H	H	H	desgl.	O
Me	Ac	H	H		O
Me	Ac	H	—NCHO H	desgl.	O
Me	Bz	H	H		O
Me	Me	H	H	desgl.	O
Me	H	H	—NH   CO   (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>2</sub> Cl	desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H	—CONH— 	desgl.	O
Me	H	—CONH— 	H	desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H	Me	desgl.	O

## Beispiel 24

(1) 6,7 g 4-Methoxy-2-methylsulfonylaminophenol werden in 60 ml Methylenchlorid aufgelöst. Dazu gibt man 7,3 g Acetylchlorid und kühlt die Mischung auf 5°C ab. Dazu gibt man portionsweise 16,5 g Aluminiumchlorid während 30 min bei 5 bis 10°C und rührt die Mischung 1 h bei 5 bis 10°C und eine weitere Stunde bei 20 bis 25°C. Die Reaktionsmischung wird in 200 ml Eis-Wasser gegossen. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und dann aus Acetonitril umkristallisiert. Man gewinnt 3,6 g (Ausbeute 41%) Methyl-5-acetoxy-2-hydroxy-4-methylsulfonylaminophenylketon, Fp. 205 bis 206,5°C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1760, 1635, 1580, 1495, 1365, 1320, 1190.

(2) 2,0 g Methyl-5-acetoxy-2-hydroxy-4-methylsulfonylaminophenylketon werden in 14 ml Ethyl-o-formiat suspendiert. Dazu tropft man unter Eiskühlung während 10 min 2,0 g 70%ige (Gew./Gew.) Perchlorsäure und rührt die Mischung 1,5 h bei 20 bis 25°C. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Diisopropylether vermischt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und mit 20 ml Wasser vermischt. Die Mischung wird 5 min refluxiert und dann abgekühlt. Dazu gibt man 50 ml Ethylacetat. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 14 ml einer 1N wäßrigen Natriumhydroxidlösung aufgelöst. Die Mischung wird 30 min bei 20 bis 25°C gerührt und die Reaktionsmischung mit 6N Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 eingestellt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus einem Lösungsmittelgemisch von N,N-Dimethylformamid und Wasser umkristallisiert. Man erhält 1,0 g (Ausbeute 59%) 6-Hydroxy-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. > 250°C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 3250, 1620, 1595, 1460, 1425, 1400, 1330, 1300, 1255.

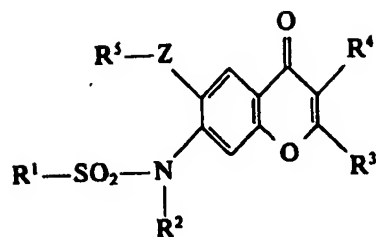
(3) 200 mg 6-Hydroxy-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on werden in 2 ml N,N-Dimethylformamid aufgelöst. Dazu gibt man 390 mg Brombenzol, 113 mg Kaliumcarbonat und 52 mg Kupferpulver und rührt die Mischung 1,5 h bei 150°C. Die Reaktionsmischung wird in 10 ml Eis-Wasser gegossen und der pH der Mischung mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf 2 eingestellt. Dazu gibt man 10 ml Ethylacetat. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck abgetrennt und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 210 mg (Ausbeute 80%) 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on. Die Eigenschaften (Schmelzpunkt, IR und NMR) dieser Verbindung stimmen mit denen der in Beispiel 1(3) erhaltenen Verbindung überein.

## Beispiel 25

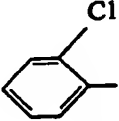
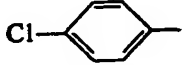
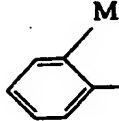
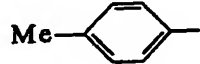


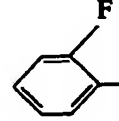
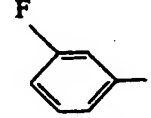
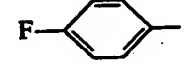
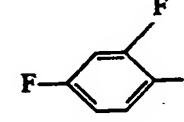
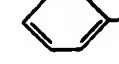
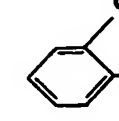
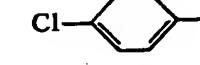
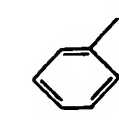
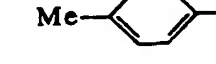
Die in Tabelle 28 aufgeführten Verbindungen werden auf gleiche Weise wie in Beispiel 24(3) erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind mit denen der Verbindungen in den Beispielen 1 bis 4 identisch.

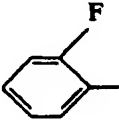
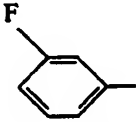
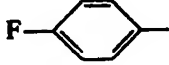

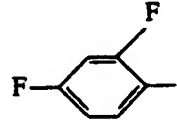

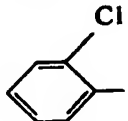
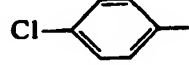
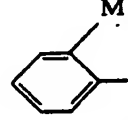
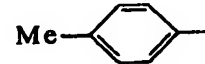
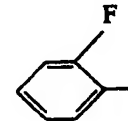



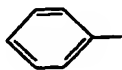
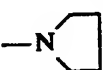

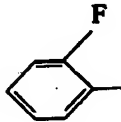
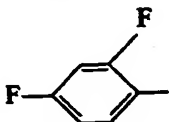

Tabelle 28



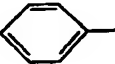
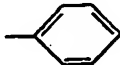
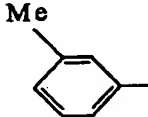
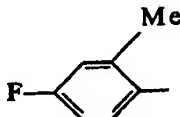
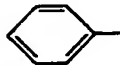
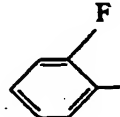
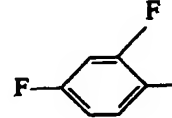
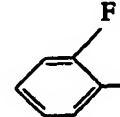
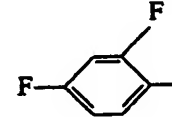

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	—OMe		O
Me	H	H	—OH	desgl.	O
Me	H	H	—SMe	desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Et	H	H	H	desgl.	O
—CF <sub>3</sub>	H	H	H	desgl.	O
Me	H	Me	H	desgl.	O
Me	H	H	H		O
Me	H		H		O
Me	H	H	H	desgl.	H N
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O

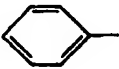
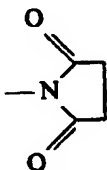
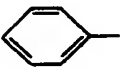


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	H		0
Me	H	H	H		0
Me	H	H	H		0
Me	H	H	H		0
	H	H	H		0
Me	H	H	—NH <sub>2</sub>		0
Me	H	H	—NH <sub>2</sub>		0
Me	H	H	—NH <sub>2</sub>		0
Me	H	H	—NH <sub>2</sub>		0
Me	H	Me	—NH <sub>2</sub>		0
ClCH <sub>2</sub> —	H	H	—NH <sub>2</sub>	desgl.	0
Et	H	H	—NH <sub>2</sub>	desgl.	0
Me	H	H	—NH <sub>2</sub>		0
Me	H	H	—NH <sub>2</sub>		0
Me	H	H	—NH <sub>2</sub>		0
Me	H	H	—NH <sub>2</sub>		0

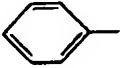
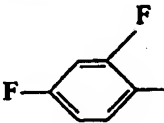
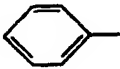


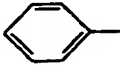

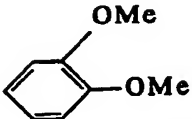
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NCHO} \\ \text{H} \end{array}$		O
Me	H	H	desgl.		O
Me	H	H	desgl.		O
Me	H	Me	desgl.		O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NAc} \\ \text{H} \end{array}$	desgl.	
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NCHO} \\ \text{H} \end{array}$		O
ClCH <sub>2</sub> —	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NCHO} \\ \text{H} \end{array}$		O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{—N—CO} \\   \\ (\text{CH}_2)_2 \\   \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	desgl.	O
Et	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NCHO} \\ \text{H} \end{array}$	desgl.	O
—CF <sub>3</sub>	H	H	desgl.	desgl.	O
Me	H	H	desgl.		O
Me	H	H	desgl.		O
Me	H	H	desgl.		
Me	H	H	desgl.		O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{M} \\   \\ \text{—NCHO} \end{array}$		O
Me	H	H	desgl.		O

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	$\text{Et}-\text{NCHO}$		0
Me	H	H	$\text{Me}-\text{NAc}$	desgl.	0
Me	H	H	$-\text{NCHO}$	desgl.	0
			$ \text{CH}_2 $		
			$ \text{CO}_2\text{Me} $		
Me	H	H	$-\text{NCHO}$	desgl.	0
			$ \text{(CH}_2)_3 $		
			$ \text{CO}_2\text{Et} $		
Me	H	H	$-\text{NCO}-\text{C}_6\text{H}_5$	desgl.	0
			$ \text{H} $		
Me	H	H	$-\text{NH}-$	desgl.	0
			$ \text{CO} $		
			$ \text{CO}_2\text{Et} $		
Me	H	H	$-\text{N}(\text{Me})_2$	desgl.	0
Me	H	H	$-\text{N}$ 		0
Me	H	H	$-\text{NHOH}$	desgl.	0
Me	H	H	$-\text{CHO}$		0
Me	H	H	$-\text{CHO}$		0
Me	H	Me	$-\text{CONH}_2$		0
Me	H	H	$-\text{CONMe}$	desgl.	0
			$ \text{H} $		
Me	H	H	$-\text{CON}-\text{Cyclopropyl}$	desgl.	0
			$ \text{H} $		
Me	H	H	$-\text{CON}-\text{C}_6\text{H}_5$	desgl.	0
			$ \text{H} $		
Me	H	H	$-\text{CONOMe}$	desgl.	0
			$ \text{H} $		

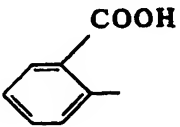
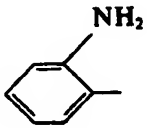
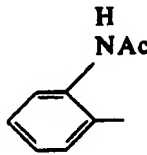
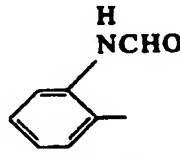
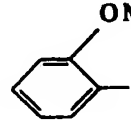
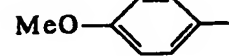
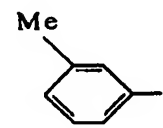
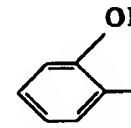
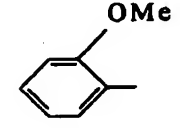

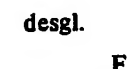
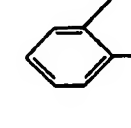
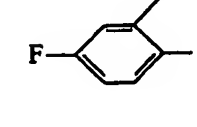
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H			O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	—CF <sub>3</sub>	H	desgl.	O
Me	H	Et	H	desgl.	O
Me	H	—i-Pr	H	desgl.	O
Me	H		H	desgl.	O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		S
Me	H	H		desgl.	O

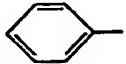
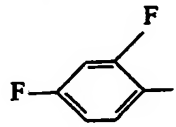
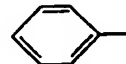
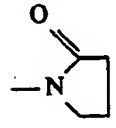
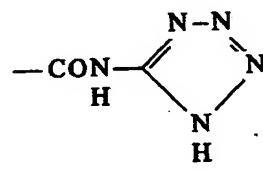
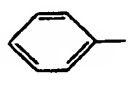
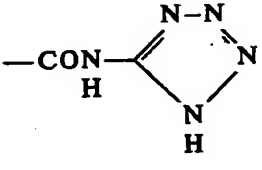
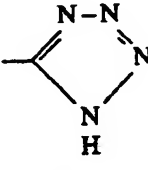
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	Et		O
Me	H	H		desgl.	O
Me	H	H	—i-Pr	desgl.	O
Me	H	H	—NCHO H		O
Me	H	H	desgl.		O
Me	H	H	desgl.		S
Me	H	H	—NAc H		O
Me	H	H	—C=NOH H	desgl.	O
Me	H	H	desgl.		O
Me	H	H	—CN		O
Me	H	H	—CN		O
Me	H	H	H	desgl.	O
Me	H	Me	Me		O
Me	Ac	H	H	desgl.	O
Me	H	H	Me	desgl.	O
Me	H	H	—NH <sub>2</sub>	desgl.	O
Me	H	H	—NCHO H	desgl.	O
M	H	H	Me —NCHO	desgl.	O
Me	H	H	—NM H	desgl.	O

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	$\text{—NEt}$ H		0
Me	H	H	$\text{—NCO}_2\text{Me}$ H	desgl.	0
Me	H	H	Br	desgl.	0
Me	H	H	Cl	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—NCONH}_2$ H	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—NCONH}_2$ Me	desgl.	0
Me	Ac	H		desgl.	0
Me	H	H	$\text{—NCHO}$   CH <sub>2</sub>   CO <sub>2</sub> H	desgl.	0
Me	H	Br	$\text{—NH}_2$ (Bromwasserstoff- säuresalz-Form)	desgl.	0
Me	H	Br	$\text{—NCHO}$ H		0
Me	H	$\text{—OMe}$	desgl.	desgl.	0
Me	H	$\text{—OH}$	desgl.	desgl.	0
Me	H	$\text{—CN}$	desgl.	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—N}$ 	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—N}$  H	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—CHO}$	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—COOEt}$	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—COOH}$	desgl.	0
Me	Ac	Me	$\text{—COOEt}$	desgl.	0
Me	H	Me	$\text{—COOH}$	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—CONH}_2$	desgl.	0
Me	H	H	Ac	desgl.	0
Me	H	$\text{—COOEt}$	H	desgl.	0
Me	H	$\text{—COOH}$	H	desgl.	0
Me	H	$\text{—CONH}_2$	H	desgl.	0
Me	H	$\text{—CH}_2\text{OH}$	H	desgl.	0

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	$\text{—NCOOEt}$ H	H		0
Me	H	$\text{—NCOOt—Bu}$ H	H	desgl.	0
Me	H	$\text{—NCHO}$ H	H	desgl.	0
Me	H	$\text{—NAc}$ H	H	desgl.	0
Me	H	$\text{—NH}_2$	H	desgl.	0
Me	H	Me	H		0
Me	H	H	$\text{—CH}_2\text{OH}$		0
Me	H	H	$\text{—CH=CH—}$ 	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—CHCH}_3$   OH	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—CH}_2\text{NAc}$ H	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—CH}_2\text{NH}_2$	desgl.	0
Me	H	H			0
Me	H	$\text{—OH}$	H	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—N=CHN}$ 	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—NCCHCH}_3$    H O   OH	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—NCCHCH}_3$    H O   NH <sub>2</sub>	desgl.	0
Me	H	H	$\text{—NSO}_2\text{Me}$ H	desgl.	0
Me	H		$\text{—OH}$	desgl.	0



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	H		O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—NCHO} \\ \text{H} \end{array}$		O
Me	H	H	$\begin{array}{c} \text{—C=NOH} \\ \text{H} \end{array}$		O
Me	H	H	$\text{—CN}$	desgl.	O
Me	H	H	$\text{—CONH}_2$		O
Me	H	H	$\text{—CONH}_2$		O

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
5	Me	H	—OH	—NO <sub>2</sub>		O
	Me	H	H	—NO <sub>2</sub>	desgl.	O
	CH <sub>2</sub> =CH—	H	H	H	desgl.	O
10						
	Me	Ac	H	H		O
15	Me	Ac	H	—NCHO H	desgl.	O
	Me	Bz	H	H		O
20	Me	Me	H	H	desgl.	O
	Me	H	H	—NH   CO   (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>2</sub> Cl	desgl.	O
25						
30					desgl.	O
35	Me	H	H			
	Me	H	H	—CONH— 		O
40						
	Me	H	—CONH— 	H	desgl.	O
45						
	Me	H	H		desgl.	O
50						
	Me	H	—NH <sub>2</sub>	—CONH <sub>2</sub>	desgl.	O
55						

## Beispiel 26

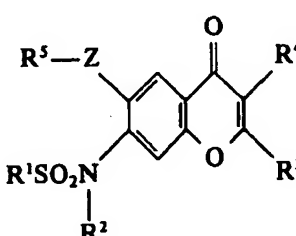
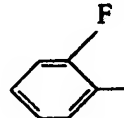
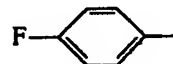

(1) Man gibt 27,6 g Ameisensäure zu 30,6 g Essigsäureanhydrid und rührt die Mischung 1,5 h bei 40 bis 45°C. Das Reaktionsgemisch wird tropfenweise zu einer Lösung von 34,6 g 3-Amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, gelöst in 400 ml Methylenchlorid, gegeben. Die Mischung wird 1 h bei 20 bis 25°C gerührt und mit 400 ml Diisopropylether versetzt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 27,3 g (Ausbeute 73%) 3-Formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 236 bis 238°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 3260, 1680, 1615, 1600, 1485, 1460, 1340, 1210, 1150;  
 NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,24 (3H, s), 7,09–7,62 (5H, m), 7,35 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,36 (1H, s), 9,28 (1H, s), 9,79 (1H, s), 10,04 (1H, s).

(2) Man löst 37,4 g 3-Formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on in 370 ml N,N-Dimethylformamid und gibt während 30 min unter Eiskühlung 8,8 g Natriumhydrid (Reinheit 60%) zu. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch auf 45°C erwärmt und 10 min gerührt. Zu der bei 25 bis 30°C gehaltenen Mischung gibt man tropfenweise 15,6 g Methyljodid und rührt 30 min bei der gleichen Temperatur. Die Reaktionsmischung wird in 2 l Wasser gegossen. Das Gemisch wird mit 200 ml Diethylether gewaschen, mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt und mit zwei 500 ml-Portionen Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte (die organischen Schichten) werden vereinigt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und die resultierenden Kristalle werden aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 29,1 g (Ausbeute 75%) 7-Methylsulfonylamino-3-(N-methyl-N-formyl)-amino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 185 bis 186°C.  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1655, 1625, 1610, 1490, 1330, 1275, 1160;  
 NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,04 (3H, s), 3,24 (3H, s), 7,09–7,62 (5H, m), 7,34 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,63 (1H, s), 10,07 (1H, s).

Die in Tabelle 29 aufgeführten Verbindungen werden auf gleiche Weise erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind mit denen der Verbindungen in Beispiel 4 identisch.

Tabelle 29

					
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	Me —NCHO		O
Me	H	H	Me —NCHO		O
Me	H	H	Et —NCHO		O
Me	H	H	Me —NAc	desgl.	O
Me	H	H	—NCHO   CH <sub>2</sub>   CO <sub>2</sub> Me	desgl.	O
Me	H	H	—NCHO   (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>   CO <sub>2</sub> Et	desgl.	O

(3) 3,88 g 7-Methylsulfonylamino-3-(N-formyl-N-methyl)-amino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on werden in 80 ml Methanol suspendiert. Dazu gibt man 40 ml konz. Chlorwasserstoffsäure und rührt die Mischung 5 h bei 40 bis 45°C. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 300 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser vermischt. Die Mischung wird mit gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 4 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Die resultierenden Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 3,32 g (Ausbeute 92,2%) 3-Methylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp.

192,5–193°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 3100, 1600, 1585, 1560, 1480, 1415, 1330, 1275, 1210, 1200, 1140;

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2,62 (3H, s), 3,20 (3H, s), 4,50–5,20 (1H, br), 7,07–7,50 (5H, m), 7,34 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,67 (1H, s), 9,88 (1H, s).

5 Auf gleiche Weise wird die folgende Verbindung erhalten:

3-Ethylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on;

Fp. 221 bis 222°C (umkristallisiert aus Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 3100, 1580, 1555, 1480, 1420, 1215, 1140;

10 NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (3H, t,  $J=8,0$  Hz), 3,00 (2H, t,  $J=8,0$  Hz), 3,11 (3H, s), 6,70–8,00 (7H, m), 7,35 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,70 (1H, s).

#### Beispiel 27

15 Zu 70 ml Methylenchlorid gibt man 3,46 g 3-Amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on. Ferner gibt man 870 mg Pyridin zu und kühlt die Mischung mit Eis. Zu dieser Lösung gibt man tropfenweise eine Lösung von 1,04 g Methylchlorcarbonat, gelöst in 30 ml Methylenchlorid, während 10 min. Die Mischung wird dann 30 min bei 20 bis 25°C gerührt und mit 50 ml Wasser versetzt. Die resultierende Mischung wird mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Die resultierenden 20 Kristalle werden aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 2,95 g (Ausbeute 73%) 3-Methoxycarbonylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 233 bis 235°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 3330, 1720, 1620, 1605, 1525, 1455, 1335, 1210, 1160;

25 NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,23 (3H, s), 3,66 (3H, s), 7,09–7,50 (5H, m), 7,34 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,74 (1H, s), 10,00 (1H, s).

#### Beispiel 28

30 (1) In 100 ml Chloroform werden 3,46 g 3-Amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on aufgelöst. Dazu gibt man tropfenweise bei 25 bis 30°C 1,92 g Brom und rührt die Mischung 2 h bei der gleichen Temperatur. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Man erhält 3,60 g (Ausbeute 71,1%) 3-Amino-2-brom-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on-hydrobromid, Fp. 165°C (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1620, 1480, 1450, 1350, 1260, 1200, 1150.

35 (2) 3,06 g Essigsäureanhydrid und 2,76 g Ameisensäure werden vermischt und 1,5 h bei 40 bis 45°C gerührt, um ein gemischtes Säureanhydrid herzustellen. Getrennt werden 5,06 g 3-Amino-2-brom-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on-hydrobromid in 100 ml Methylenchlorid suspendiert. Zu der eiskühlten Lösung gibt man 1,06 g Triethylamin und rührt die Mischung 30 min bei der gleichen Temperatur. Dazu gibt man das obige gemischte Säureanhydrid und rührt die resultierende Mischung 1 h bei 20 bis 25°C. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 200 ml Wasser vermischt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Ethylacetat-Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 4,15 g (Ausbeute 97,6%) 2-Brom-3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 237 bis 238°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3170, 1670, 1635, 1610, 1475, 1440, 1325, 1260, 1200, 1150;

45 NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,23 (3H, s), 7,04–7,63 (5H, s), 7,23 (1H, s), 7,73 (1H, s), 8,21 (1H, s), 9,63 (1H, s), 10,17 (1H, s).

50 (3) Man löst 510 mg metallisches Natrium in 60 ml Methanol und kühlt die Lösung mit Eis. Dazu gibt man 4,25 g 2-Brom-3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on und rührt die Mischung 2 h bei 0 bis 5°C. Dazu gibt man 600 ml Wasser. Die resultierende Mischung wird mit 200 ml Ethylacetat gewaschen, mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt und mit zwei 300-ml-Portionen Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte (die organischen Schichten) werden vereinigt, mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Die resultierenden Kristalle werden aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 2,87 g (Ausbeute 71%) 3-Formylamino-2-methoxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 188°C (Zers.).

55 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1675, 1610, 1560, 1450, 1320, 1260, 1205, 1140;

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,19 (3H, s), 4,17 (3H, s), 7,04–7,61 (5H, m), 7,29 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,16 (1H, s), 9,07 (1H, s), 10,06 (1H, s).

60 (4) 2-Brom-3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on wird mit 1N wäßriger Natriumhydroxidlösung umgesetzt, um 3-Formylamino-2-hydroxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on zu erhalten.

Fp. > 250°C (Zers.) (umkristallisiert aus Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 3280, 1695, 1670, 1620, 1565, 1370, 1340, 1145.

#### Beispiel 29

65 (1) 3-Amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on wird mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal umgesetzt, um 3-(N,N-Dimethylamino)-methylenamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on zu erhalten.

Fp. 103 bis 104° C (umkristallisiert aus Diethylether);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1630, 1580, 1470, 1430, 1330, 1190, 1140.

(2) 3-Amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on wird mit 2-Acetoxypropionylchlorid umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Natriummethoxid in Methanol behandelt, um 3-(2-Hydroxypropionyl)-amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on zu erhalten.

5

Fp. 219,5 bis 221,5° C (umkristallisiert aus Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 3350, 3250, 1680, 1620, 1590, 1520, 1480, 1460, 1380, 1340, 1260, 1220, 1200, 1160.

(3) 3-Amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on wird mit N-tert-Butoxycarbonylalanin in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Trifluoressigsäure behandelt, um 3-(2-Aminopropionyl)-amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on zu erhalten.

10

Fp. 111 bis 113° C (umkristallisiert aus Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1680, 1620, 1500, 1350, 1210, 1160.

(4) 3-Amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on wird mit Methansulfonylchlorid umgesetzt, um 3,7-Bis-(methylsulfonylamino)-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on zu erhalten.

15

Fp. 199 bis 200° C (umkristallisiert aus Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3240, 1640, 1630, 1500, 1340, 1330, 1210, 1150.

#### Beispiel 30

20

6-(2-Methoxyphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on wird auf gleiche Weise wie in Beispiel 40 (1), Beispiel 40 (2) und Beispiel 26 behandelt, um 3-Formylamino-6-(2-methoxyphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on zu erhalten.

Fp. 226,5 bis 227° C (umkristallisiert aus Ethylacetat);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 1685, 1620, 1600, 1495, 1460, 1335, 1145.

25

#### Beispiel 31

Die in Tabelle 30 aufgeführten Verbindungen werden auf gleiche Weise wie in Beispiel 26(1), 27, 28(2) oder 29 erhalten.

30

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind mit denen der Verbindungen in Beispiel 4 identisch.

35

40

45

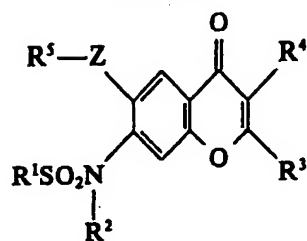
50

55


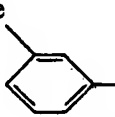
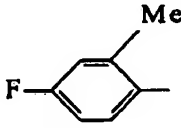
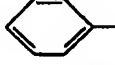
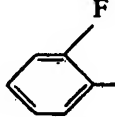

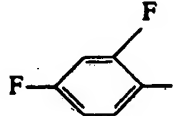

60

65

Tabelle 30



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	H	—NCHO H		O
Me	H	H	—NCHO H		O
Me	H	H	—NCHO H		O
Me	H	Me	—NCHO H		O
Me	H	H	—NAC H	desgl.	O
Me	H	H	—NCHO H		O
ClCH <sub>2</sub> —	H	H	—NCHO H		O
Me	H	H	H —NCO   (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>   CO <sub>2</sub> H	desgl.	O
Et	H	H	—NCHO H	desgl.	O
—CF <sub>3</sub>	H	H	—NCHO H	desgl.	O
Me	H	H	—NCHO H		O
Me	H	H	—NCHO H		O
M	H	H	—NCHO H		O
M	H	H	—NCHO H		O
Me	H	H	—NCO—		O

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z	
			—NH   CO   CO <sub>2</sub> Et		O	5
Me	H	H				10
Me	H	H	—NCHO   H		O	15
Me	H	H	—NCHO   H		O	20
Me	H	H	—NCHO   H		S	25
Me	H	H	—NAC   N		O	30
Me	H	—CN	—NCHO   H		O	35
Me	Ac	H	—NCHO   H		O	40
Me	H	H	—NH   CO   (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>   CH <sub>2</sub> Cl		O	45

## Beispiel 32

3,75 g 3-Carboxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on werden in 75 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert. Dazu gibt man tropfenweise bei  $-10$  bis  $-5^{\circ}\text{C}$  4,6 g Phosphoroxychlorid und rührt die Mischung 3 h bei der gleichen Temperatur. Die Reaktionsmischung wird tropfenweise zu 40 ml einer konzentrierten, wässrigen Ammoniaklösung bei  $10$  bis  $20^{\circ}\text{C}$  gegeben. Die Mischung wird 30 min bei der gleichen Temperatur gerührt und dann mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und aus Essigsäure umkristallisiert. Man erhält 2,81 g (Ausbeute 75,1%) 3-Carbamoyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp.  $> 250^{\circ}\text{C}$ . IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 1705, 1620, 1585, 1485, 1460, 1340, 1160.

## Beispiel 33

3-Carboxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on wird mit 5-Aminotetrazol in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt, um 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-3-(1,2,3,4-tetrazol-5-yl-aminocarbonyl)-4H-1-benzopyran-4-on zu erhalten. Fp.  $> 250^{\circ}\text{C}$  (umkristallisiert aus Ethanol); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 1680, 1620, 1580, 1495, 1465, 1310, 1220, 1170.

## Beispiel 34

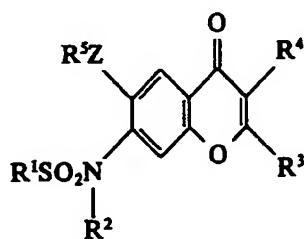
Die in Tabelle 31 erhaltenen Verbindungen werden auf gleiche Weise wie in Beispiel 32 oder 33 erhalten. Die

physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind mit denen der Verbindungen in Beispiel 4 identisch.

Tabelle 31

5

10



15

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z
Me	H	Me	—CONH <sub>2</sub>		O
Me	H	H	—CONMe H	desgl.	O
Me	H	H	—CON—	desgl.	O
Me	H	H	—CON—	desgl.	O
Me	H	H	—CONOMe H	desgl.	O
Me	H	H	—CON—	desgl.	O
Me	H	H	—CON—	desgl.	O
Me	H	H	—CON—	desgl.	O
Me	H	H	—CONH <sub>2</sub>		O
Me	H	H	—CONH <sub>2</sub>		O
Me	H	—NH <sub>2</sub>	—CONH <sub>2</sub>		O
Me	H	—CON—	H	desgl.	O

60

Beispiel 35

Man gibt 30 ml konz. Chlorwasserstoffsäure und 60 ml Essigsäure zu 3,74 g 3-Cyano-6-(2-fluorphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on und refluxiert die Mischung 30 min. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und dann aus Essigsäure umkristallisiert. Man erhält 1,65 g (Ausbeute 42,1%) 3-Carbamoyl-6-(2-flu-



orphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 249 bis 251°C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3330, 3260, 3150, 1695, 1620, 1490, 1455, 1330, 1285, 1155.

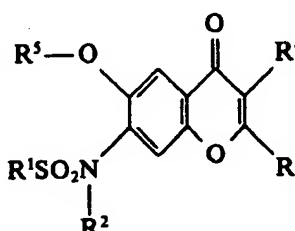
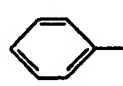
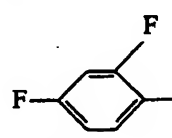
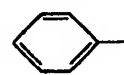
## Beispiel 36

Man löst 3,73 g 3-Cyano-6-(2-fluorphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on in 100 ml Ameisensäure, gesättigt mit Chlorwasserstoff, und rührt die Mischung 24 h bei 25 bis 30°C. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 100 ml Wasser vermischt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Essigsäure umkristallisiert. Man erhält 2,54 g (Ausbeute 65%) 3-Carbonyl-6-(2-fluorphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on. Die Eigenschaften (Schmelzpunkt, IR) dieser Verbindung stimmen mit denen der in Beispiel 4 erhaltenen Verbindung überein.

## Beispiel 37

Die in Tabelle 32 aufgeführten Verbindungen werden auf gleiche Weise wie in Beispiel 35 oder 36 erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind identisch mit denen der Verbindungen in Beispiel 4.

Tabelle 32

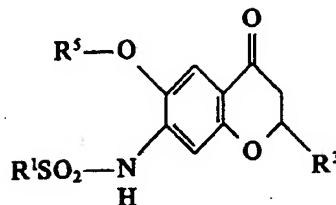
						
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z	
Me	H	Me	—CONH <sub>2</sub>		O	
Me	H	H	—CONH <sub>2</sub>	desgl.	O	
Me	H	H	—CONH <sub>2</sub>		O	
Me	H	—NH <sub>2</sub>	—CONH <sub>2</sub>		O	

## Beispiel 38

Man suspendiert 3,67 g 6-(2,4-Difluorphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on in 60 ml Essigsäure. Dazu gibt man 400 mg 5% Palladium-auf-Kohle und hydriert die Mischung bei 40 bis 50°C und Atmosphärendruck. Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator durch Filtration entfernt und das Filtrat konzentriert. Die resultierenden Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 3,16 g (Ausbeute 85,6%) 6-(2,4-Difluorphenoxy)-2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 163,5 bis 165°C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3220, 1665, 1605, 1575, 1495, 1420.

Die in Tabelle 33 aufgeführten Verbindungen werden auf gleiche Weise erhalten.

Tabelle 33



R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Fp. (°C)	IR (KBr) cm <sup>-1</sup>
Me	H		131-132 [Ethanol]	3240, 1670, 1610, 1490, 1440, 1325, 1255
Me	H		146-147 [Ethanol]	3100, 1670, 1490, 1325, 1270, 1145
Me	H		167-168 [Ethanol]	3175, 1670, 1615, 1490, 1440, 1340, 1260
Me	H		143-144 [Methanol]	3120, 1665, 1610, 1485, 1440, 1320, 1265, 1215, 1160, 1135
—CF <sub>3</sub>	H	desgl.	128-130 [IPE]	3140, 1680, 1610, 1480, 1440, 1370, 1260, 1230, 1210, 1200, 1135
Me	Me	desgl.	144-145 [Ethanol]	1665, 1610, 1495, 1440, 1320, 1260, 1215, 1135
Me	H		130-131 [Ethanol]	3230, 1680, 1610, 1470, 1440, 1320, 1255, 1160
Me	H		144-146 [Ethanol]	3250, 1670, 1610, 1480, 1440, 1340, 1255, 1160
Me	H <sup>+</sup>		157-159 [Toluol]	3230, 1690, 1610, 1480, 1440, 1340, 1260, 1160
Me	H		120-121 [Toluol]	3250, 1680, 1615, 1490, 1440, 1340, 1320, 1260, 1135

## Beispiel 39

(1) 6,5 g 3-(3-Methylsulfonylamino-4-phenoxyphenoxy)-3-methylacrylsäure werden in 200 ml Ethanol suspendiert. Dazu gibt man 1,3 g 10% Palladium-auf-Kohle und hydriert die Mischung bei 40 bis 50°C und Atmosphärendruck. Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Die resultierenden Kristalle werden aus Toluol umkristallisiert. Man erhält 5,69 g (Ausbeute 87%) 3-(3-Methylsulfonylamino-4-phenoxyphenoxy)-3-methylpropionsäure, Fp. 121 bis 124°C.

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3350, 1710, 1500, 1335, 1215, 1155.

(2) Man gibt 100 g Polyphosphorsäure zu 5,69 g 3-(3-Methylsulfonylamino-4-phenoxyphenoxy)-3-methylpropionsäure und rührt die Mischung 1 h bei 65°C. Die Reaktionsmischung wird in 400 ml Eis-Wasser gegossen, und 150 ml Ethylacetat werden zugesetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 150 ml 1N wässriger Natriumhydroxidlösung aufgelöst. Die Lösung wird mit Diethylether gewaschen und mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt. 150 ml Ethylacetat werden zugegeben. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und

gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt, der Rückstand durch Säulenchromatographie (Elutionsmittel: ein 25/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat) gereinigt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 2,16 g (Ausbeute 40%) 2,3-Dihydro-2-methyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Die Eigenschaften (Schmelzpunkt und IR) dieser Verbindung stimmen mit denen der in Beispiel 22 erhaltenen Verbindung überein.

#### Beispiel 40

(1) In 300 ml Chloroform werden 33,3 g 2,3-Dihydro-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-1-on aufgelöst. Zu dieser bei 25 bis 30°C gehaltenen Lösung tropft man 16,3 g Brom in 30 min zu. Nach beendetem Zutropfen wird die Mischung 30 min bei 25 bis 30°C gerührt und dann mit 100 ml Wasser versetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit 5%iger, wäßriger Natriumthiosulfatlösung, Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Man erhält 40,1 g (Ausbeute 97,3%) 3-Brom-2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Fp. 137 bis 140°C (umkristallisiert aus Toluol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1680, 1610, 1485, 1325, 1260, 1205;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,14 (3H, s), 4,54–4,70 (3H, m), 6,91–7,38 (8H, m).

(2) In 280 ml N,N-Dimethylformamid löst man 40,1 g 3-Brom-2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on. Dazu gibt man 13,9 g Natriumazid und rührt die Mischung 1 h bei 70 bis 75°C. Die Reaktionsmischung wird in ein Lösungsmittelgemisch gegossen, das aus 1,5 l Wasser und 300 ml Ethylacetat besteht. Die Mischung wird mit konz. Chlorwasserstoffsäure auf pH 0,1 eingestellt. Die wäßrige Schicht wird abgetrennt, mit 200 ml Ethylacetat gewaschen, mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung auf pH 4,0 eingestellt und mit zwei 500-ml-Portionen Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte (die organischen Schichten) werden vereinigt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Die Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 2,84 g (Ausbeute 82,1%) 3-Amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 162 bis 163°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3440, 3180, 1600, 1580, 1550, 1480, 1465, 1330, 1205, 1150;

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,19 (3H, s), 5,50–7,00 (2H, br), 7,04–7,49 (5H, m), 7,35 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,94 (1H, s).

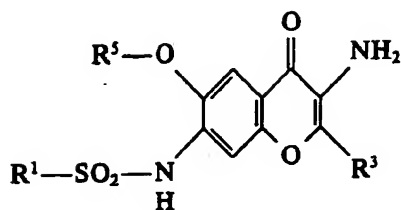
#### Beispiel 41

Die in Tabelle 34 aufgeführten Verbindungen werden auf gleiche Weise wie in Beispiel 40(1) und (2) erhalten. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind mit denen der Verbindungen in Beispiel 4 identisch.

Tabelle 34

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
Me	H	
Me	H	
Me	H	
Me	H	
Me	Me	
ClCH <sub>2</sub> —	H	desgl.
Et	H	desgl.
Me	H	
Me	H	
Me	H	
Me	H	

## Beispiel 42

55

60

65

(1) In 50 ml Chloroform werden 3,33 g 2,3-Dihydro-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on aufgelöst. Dazu gibt man tropfenweise 3,36 g Brom während 20 min bei 35 bis 40°C. Die Mischung wird 30 min bei der gleichen Temperatur gerührt und dann in 50 ml Wasser gegossen. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit 5%iger wäßriger Natriumthiosulfatlösung, Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Man erhält 4,81 g (Ausbeute 98%) 3,3-Dibrom-2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Fp. 169 bis 170°C (umkristallisiert aus Acetonitril);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3330, 1690, 1610, 1485, 1325, 1255;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,15 (3H, s), 4,70 (2H, s), 6,91–7,57 (6H, m), 7,32 (1H, s), 7,40 (1H, s).

(2) In 20 ml Pyridin löst man 4,81 g 3,3-Dibrom-2,3-dihydro-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on und refluxiert die Lösung 20 min. Die Reaktionsmischung wird in 200 ml Wasser gegossen. Die Mischung wird mit konz. Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt und dann mit zwei 100-ml-Portionen

Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte (die organischen Schichten) werden vereinigt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Die resultierenden Kristalle werden aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 3,30 g (Ausbeute 82%) 3-Brom-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 215 bis 216°C.

IK (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3100, 3080, 1635, 1620, 1485, 1455, 1335, 1155;

NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,23 (3H, s), 7,06–7,66 (5H, m), 7,30 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,81 (1H, s), 10,07 (1H, s).

Die folgende Verbindung wird auf gleiche Weise wie in Beispiel 42(1) und (2) erhalten:

3-Chlor-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on;

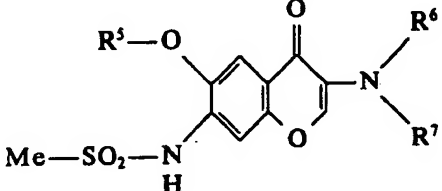
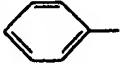

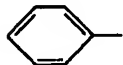
Fp. 200 bis 201°C (umkristallisiert aus Ethylacetat-Diisopropylether);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3220, 3050, 1645, 1600, 1560, 1480, 1450.

(3) Man kühlt 50 ml einer 25%igen wäßrigen Methylaminlösung mit Eis und gibt dazu 4,1 g 3-Brom-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on. Die Mischung wird 2 h bei 0 bis 5°C gerührt und dann mit 100 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt und dann mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 5/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat) und dann aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 400 mg (Ausbeute 11,1%) 3-Methylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on. Die Eigenschaften (Schmelzpunkt, IR und NMR) dieser Verbindung stimmen mit denen der in Beispiel 4 erhaltenen Verbindung überein.

Die in Tabelle 35 aufgeführten Verbindungen werden auf gleiche Weise hergestellt. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind mit denen der Verbindungen in Beispiel 4 identisch.

Tabelle 35

		
R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
	Me	Me
desgl.		
desgl.	H	OH
	H	Et

(4) Man vermischt 340 mg Essigsäureanhydrid und 310 mg Ameisensäure. Die Mischung wird 1,5 h bei 40 bis 45°C gerührt und dann mit 10 ml Methylenchlorid versetzt. Man gibt ferner 400 mg 7-Methylsulfonylamino-3-methylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran zu und rührt die resultierende Mischung 1 h bei 25 bis 30°C. 10 ml Diisopropylether werden zugesetzt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 330 mg (Ausbeute 76,7%) 7-Methylsulfonylamino-3-(N-formyl-N-methylamino)-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Die Eigenschaften (Schmelzpunkt, IR und NMR) dieser Verbindung stimmen mit denen der in Beispiel 4 erhaltenen Verbindung überein.

## Beispiel 43

Man löst 500 mg 3-Amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on in 20 ml Essigsäure und 10 ml Wasser und erhitzt die Lösung auf 35°C. Dazu gibt man tropfenweise eine Lösung von 190 mg Natriumcyanat, gelöst in 5 ml Wasser, während 5 min zu. Die Mischung wird 30 min bei der gleichen Temperatur gerührt und mit 20 ml Wasser versetzt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Essigsäure umkristallisiert. Man erhält 350 mg (Ausbeute 62,3%) 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-3-ureido-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. > 250°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3495, 3340, 3300, 1680, 1620, 1590;  
 NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,21 (3H, s), 6,34 (2H, s), 7,02–7,55 (6H, m), 7,69 (1H, s), 8,02 (1H, s), 9,09 (1H, s), 9,90 (1H, bs).

## Beispiel 44

5 In 10 ml Methylenchlorid werden 500 mg 3-Methylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on aufgelöst. Dazu tropft man 220 mg Chlorsulfonylisocyanat bei 0 bis 5°C und rührt die Mischung 10 min bei der gleichen Temperatur. Man gibt 20 ml Wasser zu und trennt die organische Schicht ab. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit 5 ml Methanol und 5 ml 2N  
 10 Chlorwasserstoffsäure vermischt und die Mischung 1 h bei 20 bis 25°C geführt. Zu der Reaktionsmischung gibt man 20 ml Methylenchlorid und 20 ml Wasser. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 1/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat). Man erhält  
 15 220 mg (Ausbeute 35,1%) 7-Methyl-sulfonylamino-3-(1-methylureido)-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
 Fp. 145 bis 145,5°C (umkristallisiert aus Ethanol);  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 3350, 1640, 1620, 1480, 1450;  
 NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2,95 (3H, s), 3,20 (3H, s), 5,85 (2H, bs), 7,06–7,50 (6H, m), 7,70 (1H, s), 8,43 (1H, s), 10,00 (1H, bs).

## Beispiel 45

Man gibt 4 ml Essigsäureanhydrid und 200 mg Natriumacetat zu 400 mg 3-[N-(3-Carboxypropionyl)-ami-  
 no]-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on und rührt die Mischung 30 min bei 90 bis 100°C.  
 25 Die Mischung wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 30 ml Wasser und 30 ml Ethylacetat versetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält  
 300 mg (Ausbeute 79%) 7-(N-Acetyl-N-methylsulfonylamino)-6-phenoxy-3-(1-succinimino)-4H-1-benzopyran-  
 30 4-on, Fp. 220 bis 221°C.  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3050, 1780, 1720, 1650, 1620, 1575;  
 NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2,13 (3H, s), 2,88 (4H, s), 3,59 (3H, s), 7,17–7,56 (6H, m), 8,27 (1H, s), 8,63 (1H, s).

## Beispiel 46

35 In 45 ml einer 1N wäßrigen Natriumhydroxidlösung löst man 4,46 g 7-Methylsulfonylamino-3-(N-formyl-N-methoxycarbonylmethylamino)-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on und rührt die Lösung 1,5 h bei 25 bis 30°C. Die Lösung wird dann mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 3 eingestellt und mit zwei 50-ml-Portionen Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte (die organischen Schichten) werden vereinigt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat ge-  
 40 trocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Diethylether vermischt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Man erhält 3,57 g (Ausbeute 82,6%) 7-Methylsulfonylamino-3-(N-carboxymethyl-N-formylamino)-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-  
 4-on, Fp. 98 bis 100°C.  
 45 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3220, 1730, 1665, 1610, 1490, 1445, 1335, 1205, 1160;  
 NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,22 (3H, s), 4,25 (2H, s), 7,07–7,65 (5H, m), 7,32 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,56 (1H, s), 10,00 (1H, bs).

## Beispiel 47

50 4,25 g 2-Brom-3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on werden in N,N-Dimethylformamid aufgelöst. Dazu gibt man 1,97 g Kupfer(I)-cyanid und rührt die resultierende Mischung 2 h bei 85 bis 90°C. Die Reaktionsmischung wird in 300 ml Wasser gegossen, mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf pH 4 eingestellt und mit zwei 200-ml-Portionen Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte (die organischen Schichten)  
 55 werden vereinigt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der resultierende Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Man gewinnt 2,05 g (Ausbeute 55,3%) 2-Cyano-3-formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 229 bis 230°C.  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3260, 2225, 1715, 1610, 1485, 1460, 1330, 1215, 1150;  
 60 NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,28 (3H, s), 7,07–7,62 (5H, m), 7,27 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,37 (1H, d,  $J=3,0$  Hz), 10,22 (1H, d,  $J=3,0$  Hz), 10,22 (1H, s).

## Beispiel 48

65 In 5 ml Essigsäure werden 500 mg 3-Amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on und 250 mg 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran aufgelöst. Die Mischung wird 30 min bei 70 bis 80°C gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 50 ml Wasser versetzt. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Ethylacetat-Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 250 mg (Ausbeute

43,7%) 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-3-(1-pyrrolyl)-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 238,5 bis 240°C.  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1640, 1615, 1575, 1475, 1440, 1425, 1410.

## Beispiel 49

3,46 g 3-Amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on werden in 35 ml N,N-Dimethylformamid aufgelöst. Dazu gibt man 7 ml Brombenzol, 1,66 g Kaliumjodid, 1,38 g Kaliumcarbonat und 0,64 g Kupferpulver und refluxiert die Mischung 6 h. Das Reaktionsgemisch wird in eine Mischung auf 300 ml Wasser und 200 ml Ethylacetat eingeleitet. Man entfernt unlösliche Bestandteile durch Filtration und stellt den pH-Wert des Filtrats mit 4N Chlorwasserstoffsäure auf 4 ein. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: ein 20/1-Gemisch von Toluol/Ethylacetat) und dann aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 430 mg (Ausbeute 10,2%) 7-Methylsulfonylamino-3-phenylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 212 bis 213°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3240, 1645, 1620, 1580, 1485, 1455, 1340, 1265, 1160;

NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,22 (3H, s), 6,92–7,59 (12H, m), 7,76 (1H, s), 8,58 (1H, s), 10,01 (1H, bs).

## Beispiel 50

(1) 3,5 g 2-Ethoxycarbonyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on werden in 30 ml Essigsäure suspendiert. Dazu gibt man 20 ml konz. Chlorwasserstoffsäure und refluxiert die Mischung während 1 h. Zu der Reaktionsmischung gibt man 100 ml Wasser. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt und dann aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 3,0 g (Ausbeute 91%) 2-Carboxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. > 250°C.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3245, 1730, 1625, 1590, 1460, 1335, 1220, 1160.

(2) 3,0 g 2-Carboxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on werden in 30 ml Methylenechlorid suspendiert. Dazu gibt man 3,8 g Thionylchlorid und 0,1 ml N,N-Dimethylformamid und refluxiert die Mischung während 1,5 h. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 3,1 g (Ausbeute 98,4%) 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on-2-carbonsäurechlorid.

IR (rein)  $\text{cm}^{-1}$ : 1760.

(3) Man setzt 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on-2-carbonsäurechlorid mit Ammoniak um und erhält 2-Carbamoyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
Fp. > 250°C (umkristallisiert aus Methanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 1700, 1645, 1625, 1450, 1325, 1210, 1135.

(4) Man reduziert 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on-2-carbonsäurechlorid mit Natriumborhydrid und erhält 2-Hydroxymethyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
Fp. 210 bis 215°C (Zers.) (umkristallisiert aus Ethylacetat);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3375, 3240, 1630, 1585, 1480, 1455, 1395, 1370, 1325, 1260, 1210.

(5) 3,1 g 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on-2-carbonsäurechlorid werden in 80 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgelöst. Diese Lösung gibt man tropfenweise zu 10 ml einer wäßrigen Lösung, enthaltend 1,26 g Natriumazid, innerhalb von 10 min bei 5 bis 10°C und rührt die Mischung 1,5 h bei 10 bis 20°C. Die resultierenden Kristalle werden durch Filtration gesammelt. Man erhält 1,45 g (Ausbeute 46%) 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on-2-carbonsäureazid, Fp. 146 bis 149°C (Zers.).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3200, 2125, 1700, 1640, 1610, 1480, 1440, 1320, 1200, 1130.

(6) Man setzt 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on-2-carbonsäureazid mit Ethanol unter Erhitzen um und erhält 2-Ethoxycarbonylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
Fp. 207 bis 209°C (umkristallisiert aus Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3230, 1740, 1620, 1535, 1480, 1450, 1325, 1210, 1140.

(7) Man setzt 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on-2-carbonsäureazid mit tert.-Butanol unter Erhitzen um und erhält 2-tert.-Butoxycarbonylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
Fp. 147 bis 150°C (umkristallisiert aus Benzol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1745, 1620, 1525, 1490, 1450, 1360, 1330, 1230, 1140.

(8) Man setzt 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on-2-carbonsäureazid mit Ameisensäure unter Erhitzen um und erhält 2-Formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
Fp. 214 bis 216°C (umkristallisiert aus Acetonitril);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3225, 3120, 1710, 1625, 1610, 1555, 1450, 1215, 1150, 1145.

(9) Man setzt 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on-2-carbonsäureazid mit Essigsäure unter Erhitzen um und erhält 2-Acetylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
Fp. 236 bis 238°C (umkristallisiert aus Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3170, 1700, 1620, 1600, 1525, 1450, 1350, 1250, 1240, 1220, 1145.

(10) Man setzt 2-tert.-Butoxycarbonylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on mit Trifluoressigsäure um und erhält 2-Amino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
Fp. 223 bis 225°C (umkristallisiert aus Ethanol);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3225, 1660, 1615, 1550, 1480, 1200, 1145.

## Beispiel 51

- (1) Man reduziert 3-Formyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on durch Natriumborhydrid und erhält 3-Hydroxymethyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
 5 Fp. 165 bis 166,5°C (umkristallisiert aus Ethylacetat-Diethylether);  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 3250, 1635, 1605, 1485, 1460, 1325, 1210, 1150.
- (2) Man setzt 3-Formyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on mit Natriumhypochlorit um und erhält 3-Chlor-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
 Die Eigenschaften (Schmelzpunkt und IR) dieser Verbindung stimmen mit denen der in Beispiel 4 erhaltenen  
 10 Verbindung überein.
- (3) Man setzt 3-Formyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on mit Benzyltriphenylphosphoniumbromid in Gegenwart von Kalium-tert.-butoxid um und erhält 3-(2-Phenylvinyl)-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
 Fp. 174 bis 175°C (umkristallisiert aus Ethanol);  
 15 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 1630, 1620, 1480, 1450, 1330, 1200, 1155.
- (4) Man setzt 3-Formyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on mit Methylmagnesiumjodid um und erhält 3-(1-Hydroxyethyl)-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
 Fp. 136 bis 138°C (umkristallisiert aus Ethylacetat);  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3325, 3225, 1615, 1590, 1480, 1445, 1325, 1205, 1145.
- 20 (5) Man setzt 3-Formyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on mit 2,4-Dimethoxybenzylamin um, reduziert das Reaktionsprodukt durch Natriumborhydrid und erhält 3-(2,4-Dimethoxybenzylamino)-methyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
 Diese Verbindung wird dann mit Essigsäureanhydrid in Methanol umgesetzt und das Reaktionsprodukt mit Trifluoressigsäure behandelt. Man erhält 3-Acetylaminomethyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
 25 Fp. 240 bis 242°C (umkristallisiert aus Isopropylalkohol);  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 3250, 1680, 1640, 1600, 1460, 1340, 1215, 1150.
- (6) Man behandelt 3-Acetylaminomethyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on mit 6N Chlorwasserstoffsäure und erhält 3-Aminomethyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
 30 Fp. 190 bis 195°C (Zers.) (umkristallisiert aus Ethylacetat);  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 3070, 1635, 1580, 1480, 1455, 1385, 1320, 1275.

## Beispiel 52

- 35 3-Acetyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on wird mit Brom unter Erzielung von 3-(2-Bromacetyl)-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on umgesetzt, das mit Thioformamid umgesetzt wird. Man erhält 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-3-(thiazol-4-yl)-4H-1-benzopyran-4-on.  
 Fp. > 250°C (umkristallisiert aus Acetonitril);  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3260, 1635, 1620, 1480, 1450, 1315, 1200, 1150.

## Beispiel 53

- (1) Man behandelt 6-(2-Methoxycarbonylphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on auf gleiche Weise wie in Beispiel 5(2) und erhält 6-(2-Carboxyphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on.  
 45 Fp. 243 bis 246°C (umkristallisiert aus Acetonitril);  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3150, 1720, 1670, 1640, 1605, 1480, 1360, 1330, 1260, 1220, 1160.
- (2) 6-(2-Carboxyphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on wird auf gleiche Weise wie in Beispiel 50(2), Beispiel 50(5), Beispiel 50(7) und Beispiel 50(10) behandelt. Man erhält 6-(2-Aminophenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on.  
 50 Fp. 238 bis 240°C (umkristallisiert aus Acetonitril);  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3415, 3300, 3200, 1635, 1620, 1455, 1330, 1290, 1155.
- (3) Man behandelt 6-(2-Aminophenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on auf gleiche Weise wie in Bezugsbeispiel 2 und erhält 6-(2-Acetylaminophenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on.  
 Fp. 130 bis 132°C (umkristallisiert aus Ethanol);  
 55 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1620, 1480, 1450, 1325, 1290, 1150.
- (4) 6-(2-Aminophenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on wird auf gleiche Weise wie in Beispiel 26(1) behandelt, wobei man 6-(2-Formylaminophenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on erhält.  
 Fp. 203 bis 204°C (umkristallisiert aus Acetonitril);  
 60 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3220, 1665, 1620, 1490, 1450, 1320, 1295, 1150.

## Beispiel 54

- Man behandelt 6-(2-Methoxyphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on auf gleiche Weise wie  
 65 in Bezugsbeispiel 8(2) und erhält 6-(2-Hydroxyphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on.  
 Fp. 186,5 bis 187°C (umkristallisiert aus Isopropylalkohol);  
 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1620, 1585, 1480, 1450, 1320, 1290, 1160, 1140.

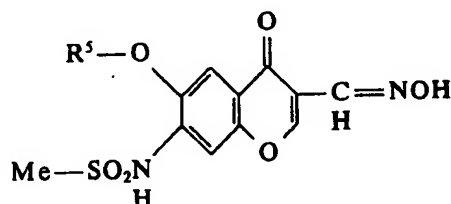


## Beispiel 55

(1) 4 g 3-Formyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on werden in 20 ml N,N-Dimethylformamid aufgelöst. Dazu gibt man 850 mg Hydroxylaminhydrochlorid und rührt die Mischung 1 h bei 20 bis 25°C. Die Reaktionsmischung wird mit 50 ml Ethylacetat und 100 ml Wasser vermischt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Die resultierenden Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 3,0 g (Ausbeute 72,3%) 3-Hydroxyiminomethyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 199 bis 200°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3250, 1620, 1495, 1330, 1210, 1160.

Die in Tabelle 36 aufgeführten Verbindungen werden auf gleiche Weise erhalten.

Tabelle 36

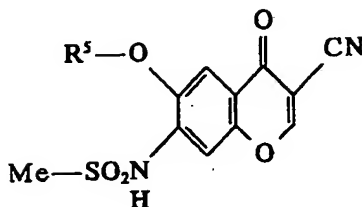


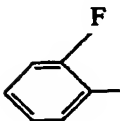
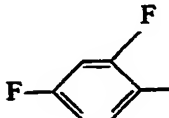
$R^5$	Fp. (°C)	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$
	206–207 [Acetonitril]	3240, 1620, 1490, 1455, 1335, 1260, 1160
	226–227 [Acetonitril]	3260, 3220, 1620, 1615, 1490, 1460, 1340, 1160

(2) Man suspendiert 3,0 g 3-Hydroxyiminomethyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on in 30 ml Essigsäure, gibt 990 mg Natriumacetat zu und refluxiert die Mischung 3 h. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 50 ml Ethylacetat und 50 ml Wasser vermischt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Die resultierenden Kristalle werden aus einem gemischten Lösungsmittel von Ethylacetat und Ethanol umkristallisiert. Man erhält 2,4 g (Ausbeute 83,9%) 3-Cyano-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, Fp. 219,5 bis 220,5. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3140, 2240, 1650, 1620, 1485, 1445, 1330, 1155.

Auf gleiche Weise werden die in Tabelle 37 aufgeführten Verbindungen erhalten.

Tabelle 37



$R^5$	Fp. (°C)	IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$
	244–246 [Acetonitril]	3140, 3070, 2240, 1655, 1620, 1490, 1460, 1330, 1320, 1270, 1150
	247–279 [Acetonitril]	3120, 3070, 1645, 1620, 1480, 1450, 1330, 1150

## Beispiel 56

Man setzt 3-Carbamoyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on mit Thionylchlorid in N,N-Dimethylformamid um und erhält 3-Cyano-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on. Die Eigenschaften (Schmelzpunkt und IR) dieser Verbindung sind mit denen der in Beispiel 4 erhaltenen Verbindung identisch.

## Beispiel 57

(1) Man behandelt 6-(2,4-Difluorphenoxy)-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on auf gleiche Weise wie in Bezugsbeispiel 2 und erhält 6-(2,4-Difluorphenoxy)-7-(N-acetyl-N-methylsulfonylamino)-4H-1-benzopyran-4-on.

Fp. 176 bis 178°C (umkristallisiert aus Isopropylalkohol);  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1705, 1640, 1620, 1440, 1335, 1295, 1245, 1165.

Auf gleiche Weise wird die folgende Verbindung erhalten:  
6-(2,4-Difluorphenoxy)-3-formylamino-7-(N-acetyl-N-methylsulfonylamino)-4H-1-benzopyran-4-on;  
Fp. 237 bis 239°C (umkristallisiert aus Acetonitril);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3320, 1705, 1685, 1610, 1520, 1485, 1440, 1345, 1240, 1215, 1190, 1160.

(2) Man setzt 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on mit Benzoylchlorid in Anwesenheit von Aluminiumchlorid um und erhält 7-(N-Benzoyl-N-methylsulfonylamino)-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.  
Fp. 164 bis 165,5°C (umkristallisiert aus Ethylacetat);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1685, 1650, 1610, 1475, 1435, 1360, 1285, 1260, 1200, 1160.

(3) 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on wird mit Methyljodid in Anwesenheit von Natriumhydrid umgesetzt, wobei man 7-(N-Methyl-N-methylsulfonylamino)-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on erhält.

Fp. 187 bis 189°C (umkristallisiert aus Ethanol);  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1630, 1610, 1480, 1440, 1340, 1150.

## Beispiel 58

3-(4-Chlorbutyrylamino)-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on wird mit Natriumhydroxid in N,N-Dimethylformamid umgesetzt. Man erhält 7-Methylsulfonylamino-3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Fp. 192 bis 193°C (umkristallisiert aus Ethanol);  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1680, 1635, 1610, 1485, 1335, 1280, 1160.

## Beispiel 59

Man setzt 2-Carboxy-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on mit 5-Aminotetrazol in Anwesenheit von Dicyclohexylcarbodiimid um und erhält 7-Methylsulfonyl-6-phenoxy-2-[(1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-aminocarbonyl]-4H-1-benzopyran-4-on.  
Fp. > 250°C (umkristallisiert aus Ethylenglykolmonomethylether);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3120, 1690, 1630, 1590, 1570, 1450, 1370, 1325, 1200, 1140.

#### Beispiel 60

Man setzt 3-Cyano-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on mit Natriumazid in Gegenwart von Aluminiumchlorid um und erhält 7-Methylsulfonylamino-6-phenoxy-3-(1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-4H-1-benzopyran-4-on.

Fp. > 250°C (umkristallisiert aus Dioxan-Diisopropylether);

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 3170, 1630, 1480, 1460, 1340, 1295, 1160.

#### Beispiel 61

3,56 g 3-Cyano-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on, 970 mg Hydroxylamin-hydrochlorid, 1,5 ml Wasser, 7 ml N,N-Dimethylformamid und 150 ml Ethanol werden vermischt, und das Ganze wird 3 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt. Anschließend werden die ausgefällten Kristalle durch Filtration gesammelt und dann aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 2,8 g (Ausbeute 72%) 2-Amino-3-carbamoyl-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on.

Fp. > 250°C;

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3460, 3380, 3125, 1640, 1570, 1545, 1475, 1320, 1220, 1150.

#### Beispiel 62

In 10 ml eines Gemisches aus wasserfreiem Tetrahydrofuran/Hexamethylphosphorsäuretriamid (7/3) löst man 1,00 g 2,3-Dihydro-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on. Zu der resultierenden Lösung gibt man 10 ml einer Tetrahydrofuran-Lösung von 1,1,1,3,3,3-Hexamethylsilazan-lithiumsalz, umfassend 1,17 g 1,1,1,3,3,3-Hexamethylsilazan und 6,6 mMol n-Butyllithium, bei -78°C und rührt die resultierende Mischung 40 min. Anschließend gibt man bei der gleichen Temperatur 500 mg Methylmethanthiolsulfat zu und rührt die Mischung während 15 min. Dann wird die Temperatur des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur erhöht. Das Reaktionsgemisch wird in 80 ml 2N Chlorwasserstoffsäure unter Eiskühlung gegossen und die resultierende Mischung mit zwei 40-ml-Portionen Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt und mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene, ölige Produkt durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Toluol/Ethylacetat = 50/1). Man erhält 480 mg (Ausbeute 39,6%) 2,3-Dihydro-7-methylsulfonylamino-3-methylthio-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on. Die physikalischen Eigenschaften (IR und Schmelzpunkt) dieses Produkts sind mit denen der in Beispiel 22(2) erhaltenen Verbindung identisch.

#### Präparationsbeispiel 1

Unter Verwendung der folgenden Komponenten werden Hartgelatine kapseln hergestellt:

	mg	
6-(2-Fluorphenoxy)-3-formylamino-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on	50	
Lactose	114,5	
Maisstärke	20	
Hydroxypropylcellulose	2	
leichtes Kieselsäureanhydrid	1,5	
Carboxymethylcellulose-calcium (ECG 505)	10	
Magnesiumstearat	2	
insgesamt	200	

Die obigen Komponenten werden in den oben angegebenen Mengen gemäß einem herkömmlichen Verfahren in eine harte Kapsel gefüllt.

#### Präparationsbeispiel 2

Unter Verwendung der folgenden Komponenten werden Tabletten hergestellt:

	mg
3-Formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on	25
Lactose	49
5 mikrokristalline Cellulose	36
Hydroxypropylcellulose	1
Carboxymethylcellulose-calcium (ECG 505)	6,6
Magnesiumstearat	1,2
10 Talkum	<u>1,2</u>
insgesamt	100

Die obigen Komponenten werden in den oben angegebenen Mengen gemäß einem herkömmlichen Verfahren zu einer Tablette verarbeitet.

#### Präparationsbeispiel 3

Unter Verwendung der folgenden Komponenten werden Tabletten hergestellt:

	mg
3-Formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on	50
Lactose	74
25 mikrokristalline Cellulose	55
Hydroxypropylcellulose	2
Carboxymethylcellulose-calcium (ECG 505)	15
Magnesiumstearat	2
30 Talkum	<u>2</u>
insgesamt	200

Die obigen Komponenten werden in den oben angegebenen Mengen gemäß einem herkömmlichen Verfahren zu einer Tablette verarbeitet.

#### Präparationsbeispiel 4

Unter Verwendung der folgenden Komponenten werden Tabletten hergestellt:

	mg
3-Formylamino-7-methylsulfonylamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-on	100
Lactose	49
45 mikrokristalline Cellulose	55
Hydroxypropylcellulose	2
Carboxymethylcellulose-calcium (ECG 505)	15
Magnesiumstearat	2
50 Talkum	<u>2</u>
insgesamt	225

Die obigen Komponenten werden in den oben angegebenen Mengen gemäß einem herkömmlichen Verfahren zu einer Tablette verarbeitet.

#### Präparationsbeispiel 5

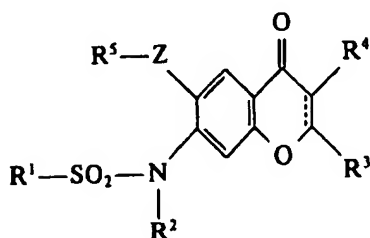
Unter Verwendung der folgenden Komponenten werden Tabletten hergestellt:

	mg
3-Carbamoyl-6-phenoxy-7-methylsulfonylamino-4H-1-benzopyran-4-on	200
65 mikrokristalline Cellulose	100
Natriumstärke-glykolat (NF)	30
Magnesiumstearat	3
insgesamt	<u>333</u>

Die obigen Komponenten werden in den oben angegebenen Mengen gemäß einem herkömmlichen Verfahren zu einer Tablette verarbeitet.

# Patentansprüche

1. 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivat der folgenden Formel oder ein Salz desselben



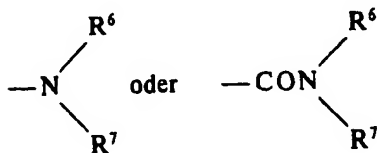
wobei

R<sup>1</sup> für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl-, Niederalkenyl- oder Arylgruppe steht;

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Acylgruppe bedeutet;

R<sup>3</sup> für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Formyl-, Carboxyl-, Hydroxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenoxy-, Cycloalkyl-, Carbamoyl-, Amino- oder Phenylgruppe steht;

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Cyano-, Carboxyl-, Acyl-, Hydroxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Phenylthio-, Niederalkenyl-, Niederalkinyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Amidino-, Phenyl- oder heterocyclische Gruppe oder eine Gruppe der Formel



darstellt (R<sup>6</sup> bedeutet ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, Cyano- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Amino-, Acyl-, Carbamoyl-, Alkylsulfonyl-, Iminomethyl- oder Amidinogruppe, und R<sup>7</sup> ist ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 3- bis 7gliedrige, substituierte oder unsubstituierte, heterocyclische Gruppe);

R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe steht;

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe bedeutet; und

die gestrichelte Linie eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt.

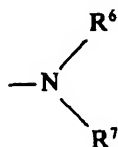
2. 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivat oder ein Salz desselben gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

Z für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht; R<sup>5</sup> für die substituierte oder unsubstituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe steht; R<sup>1</sup> für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl- oder Niederalkenylgruppe steht; R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe steht; R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, welche gleich oder

verschieden sein können, für Wasserstoffatome, Carbamoyl-, Carboxyl-, Formyl-, Hydroxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppen oder substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy- oder Phenylgruppen stehen und die gestrichelte Linie eine Doppelbindung darstellt.

3. 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivat oder ein Salz desselben gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe steht; Z für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht; R<sup>1</sup> für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl- oder Niederalkenylgruppe steht; R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe steht; R<sup>4</sup> für eine Gruppe der Formel



(R<sup>6</sup> ist ein Wasserstoffatom; eine Hydroxyl-, Cyano- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Amino-, Acyl-, Carbamoyl-, Iminomethyl- oder Amidinogruppe, und R<sup>7</sup> ist ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Cycloalkylgruppe, oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden, wenn sie zusammengefaßt sind mit dem Stickstoffatom, an das die beiden gebunden sind, eine 4- bis 6gliedrige, substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe); R<sup>3</sup> steht

für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Carbamoyl-, Carboxyl-, Hydroxyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Phenylgruppe und die gestrichelte Linie für eine Doppelbindung steht.

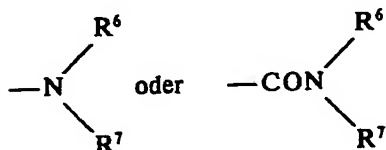
4. 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivat oder ein Salz desselben gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß Z für ein Sauerstoffatom steht.

5. 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivat oder ein Salz desselben gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> für eine Niederalkylgruppe steht.

6. 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivat oder ein Salz desselben gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom steht.

7. 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivat oder ein Salz desselben gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht.

8. 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivat oder ein Salz desselben gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Alkylthio-, Phenylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe oder für eine Gruppe der Formel



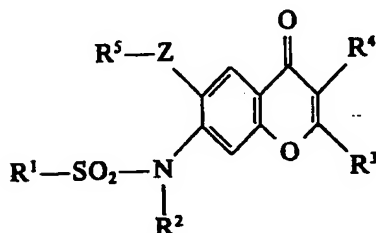
(R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> haben die oben angegebenen Bedeutungen) steht.

9. 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivat oder ein Salz desselben gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> für eine Alkylthio-, Formylamino- oder Carbamoylgruppe steht.

10. 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivat oder ein Salz desselben gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe steht.

11. 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivat oder ein Salz desselben gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> für eine Phenylgruppe steht, welche substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Carboxylgruppe, Halogenalkylgruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkoxycarbonylgruppen, Acylaminogruppen und Carbamoylgruppe.

12. Verfahren zur Herstellung eines 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivates der folgenden Formel oder eines Salzes desselben



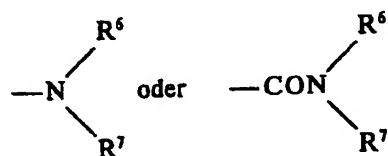
wobei

R<sup>1</sup> für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl-, Niederalkenyl- oder Arylgruppe steht;

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Acylgruppe bedeutet;

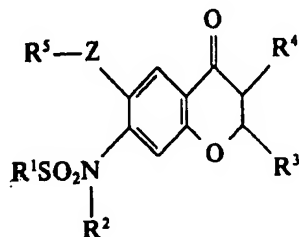
R<sup>3</sup> für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Formyl-, Carboxyl-, Hydroxyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenoxy-, Cycloalkyl-, Carbamoyl-, Amino- oder Phenylgruppe steht;

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Cyano-, Carboxyl-, Acyl-, Hydroxyl- oder Alkoxycarbonylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Phenylthio-, Niederalkenyl-, Niederalkinyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Amidino-, Phenyl- oder heterocyclische Gruppe oder eine Gruppe der Formel



darstellt (R<sup>6</sup> bedeutet ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, Cyano- oder Alkoxycarbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Amino-, Acyl-, Carbamoyl-, Alkylsulfonyl-, Iminomethyl- oder Amidinogruppe, und R<sup>7</sup> ist ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 3- bis 7gliedrige, substituierte oder unsubstituierte,

heterocyclische Gruppe);  
 $R^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe steht;  
 $Z$  ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe bedeutet;  
 dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der folgenden Formel oder ein Salz derselben



wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $Z$  jeweils die gleichen Bedeutungen haben wie oben, der Dehydrierung unterwirft.

13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Dehydrierung mit einem Dehydrierungsmittel durchgeführt wird.

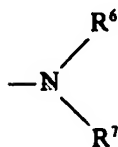
14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Dehydrierungsmittel 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon, Chloranil, Tritylperchlorat, Tritylfluoroborat, Selendioxid oder Palladium auf Kohle ist.

15. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man die Dehydrierung durchführt, indem man die Verbindung mit einem Halogenierungsmittel umsetzt und anschließend das halogenierte Produkt mit einer Base umsetzt.

16. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Halogenierungsmittel Chlor, Brom oder Sulfurylchlorid ist und die Base Triethylamin, 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, Pyridin, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat ist.

17. Verfahren gemäß Anspruch 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß  $Z$  für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht;  $R^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe steht;  $R^1$  für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl- oder Niederalkenylgruppe steht;  $R^2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe steht.  $R^3$  und  $R^4$ , welche gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoffatome, Carbamoyl-, Carboxyl-, Formyl-, Hydroxyl- oder Alkoxycarbonylgruppen oder für substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy- oder Phenylgruppen stehen.

18. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe steht;  $Z$  für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht;  $R^1$  für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl- oder Niederalkenylgruppe steht;  $R^2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe steht;  $R^4$  für eine Gruppe der Formel



steht ( $R^6$  ist ein Wasserstoffatom; eine Hydroxyl-, Cyano- oder Alkoxycarbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Amino-, Acyl-, Carbamoyl-, Iminomethyl- oder Amidinogruppe, und  $R^7$  ist ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Cycloalkylgruppe, oder  $R^6$  und  $R^7$  bilden, wenn sie zusammengefaßt sind mit dem Stickstoffatom, an das die beiden gebunden sind, eine 4- bis 6gliedrige, substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe), und  $R^3$  steht für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Carbamoyl-, Carboxyl-, Hydroxyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Phenylgruppe.

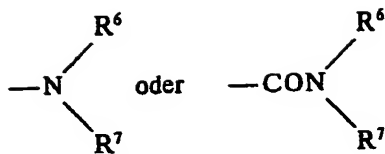
19. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 12 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß  $Z$  für ein Sauerstoffatom steht.

20. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 12 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für eine Niederalkylgruppe steht.

21. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 12 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$  für ein Wasserstoffatom steht.

22. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 12 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^3$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht.

23. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^4$  für eine substituierte oder unsubstituierte Alkylthio-, Phenylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe steht oder für eine Gruppe der Formel



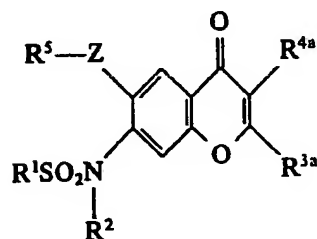
(R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> haben die oben angegebenen Bedeutungen).

24. Verfahren gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> für eine Alkylthio-, Formylamino- oder Carbamoylgruppe steht.

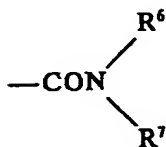
25. Verfahren gemäß Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe steht.

26. Verfahren gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> für eine Phenylgruppe steht, welche substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Carboxylgruppe, Halogenalkylgruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkoxy-carbonylgruppen, Acylaminogruppen und Carbamoylgruppe.

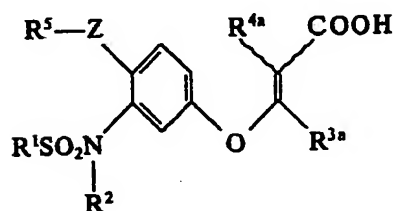
27. Verfahren zur Herstellung eines 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivates der folgenden Formel oder eines Salzes desselben



wobei R<sup>1</sup> für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl- oder Niederalkenyl- oder Arylgruppe steht; R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Acylgruppe steht; R<sup>3a</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl- oder Phenylgruppe steht; R<sup>4a</sup> für ein Wasserstoffatom, eine Alkoxy-carbonyl-, Cyano- oder Acylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Phenylgruppe oder für eine Gruppe der Formel



steht (R<sup>6</sup> ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, Cyano- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Amino-, Acyl-, Carbamoyl-, Alkylsulfonyl-, Iminomethyl- oder Amidinogruppe, und R<sup>7</sup> ist ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden, wenn sie zusammengefaßt sind mit dem Stickstoffatom, an das sie beide gebunden sind, eine 3- bis 7gliedrige, substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe); und R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe steht und Z für ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom oder für eine Iminogruppe steht, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der folgenden Formel oder ein Salz derselben



wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5</sup> und Z die oben definierten Bedeutungen haben und  $\sim$  (E)-Isomeres, (Z)-Isomeres oder eine Mischung derselben bedeutet, einer Ringschluß-Reaktion unterwirft.

28. Verfahren gemäß Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Ringschlußreaktion mit einem Kondensiermittel durchgeführt wird.

29. Verfahren gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß das Kondensiermittel eine Halogensulfonsäure, Schwefelsäureanhydrid, Phosphor-pentoxid, Polyphosphorsäure, Zinkchlorid, konzentrierte Schwefelsäure oder konzentrierte Schwefelsäure-Acetylchlorid ist.



30. Verfahren gemäß Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß die Ringschlußreaktion durchgeführt wird, indem man die Verbindung mit einem Säure-Halogenierungsmittel umsetzt und anschließend das Produkt der Friedel-Crafts-Reaktion unterwirft.

31. Verfahren gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß das Säure-Halogenierungsmittel Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid ist.

32. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 27 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß Z für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht; R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe steht; R<sup>1</sup> für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl- oder Niederalkenylgruppe steht; R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe steht; R<sup>3a</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Phenylgruppe steht und R<sup>4a</sup> für ein Wasserstoffatom, eine Carbamoyl- oder Alkoxycarbonyl oder für eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe steht.

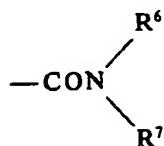
33. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 27 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß Z für ein Sauerstoffatom steht.

34. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 27 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> für eine Niederalkylgruppe steht.

35. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 27 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom steht.

36. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 27 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3a</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht.

37. Verfahren gemäß Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4a</sup> für eine Gruppe der Formel



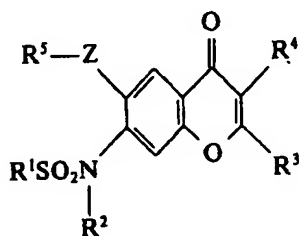
steht (R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> haben die oben angegebene Bedeutung).

38. Verfahren gemäß Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> für eine Carbamoylgruppe steht.

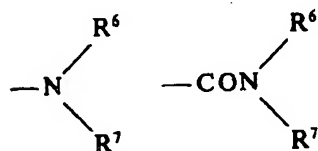
39. Verfahren gemäß Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe steht.

40. Verfahren gemäß Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> für eine Phenylgruppe steht, welche substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Carboxylgruppe, Halogenalkylgruppen, Alkylgruppen, Alkoxycarbonylgruppen, Alkoxycarbonylgruppen, Acylaminogruppen und Carbamoylgruppe.

41. Verfahren zur Herstellung eines 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivates der folgenden Formel oder eines Salzes desselben

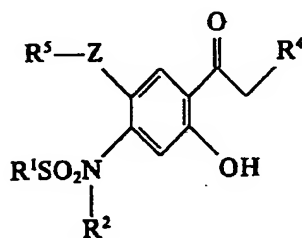


wobei R<sup>1</sup> für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl-, Niederalkenyl- oder Arylgruppe steht; R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Acylgruppe steht; R<sup>3</sup> für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Carboxyl-, Hydroxyl-, Formyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder für eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenoxy-, Cycloalkyl-, Carbamoyl-, Amino- oder Phenylgruppe steht; R<sup>4</sup> für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Cyano-, Carboxyl-, Acyl-, Hydroxyl- oder Alkoxycarbonylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Phenylthio-, Niederalkinyl-, Niederalkenyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Amidino-, Phenyl- oder heterocyclische Gruppe oder für eine Gruppe der Formel



steht (R<sup>6</sup> ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, Cyano- oder Alkoxycarbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Amino-, Acyl-, Carbamoyl-, Alkylsulfonyl-, Iminomethyl- oder Amidinogruppe, und R<sup>7</sup> ist ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte

Alkyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, oder  $R^6$  und  $R^7$  bilden, wenn sie zusammengefaßt sind mit dem Stickstoffatom, an das sie beide gebunden sind, eine 3- bis 7gliedrige, substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe);  $R^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe steht und  $Z$  für ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom oder für eine Iminogruppe steht, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der folgenden Formel oder ein Salz derselben

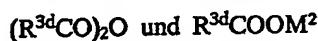


wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $Z$  die oben definierten Bedeutungen haben, mit einem Ringbildungsmittel umgesetzt.  
42. Verfahren gemäß Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, daß das Ringbildungsmittel eine Verbindung der folgenden Formel ist



wobei  $R^3$  die oben definierte Bedeutung hat und  $R^{12}$  für ein Wasserstoffatom oder den Esterrest der Carboxylgruppe steht.

43. Verfahren gemäß Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, daß das Ringbildungsmittel eine Kombination von Verbindungen der folgenden Formeln ist



wobei  $R^{3d}$  für eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Phenylgruppe steht und  $M^2$  ein Alkalimetall bedeutet.

44. Verfahren gemäß Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, daß das Ringbildungsmittel eine Kombination von Verbindungen der folgenden Formeln ist



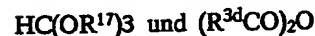
wobei  $R^{17}$  für eine Niederalkylgruppe steht und  $X$  für ein Halogenatom steht, und das Reaktionsprodukt der Hydrolyse unterworfen wird.

45. Verfahren gemäß Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, daß das Ringbildungsmittel eine Verbindung der folgenden Formel ist



wobei  $R^{17}$  für eine niedere Alkylgruppe steht.

46. Verfahren gemäß Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, daß das Ringbildungsmittel eine Kombination von Verbindungen der folgenden Formeln ist



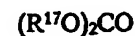
wobei  $R^{3d}$  für eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Phenylgruppe steht und  $R^{17}$  für eine Niederalkylgruppe steht.

47. Verfahren gemäß Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, daß das Ringbildungsmittel eine Kombination von Verbindungen der folgenden Formeln ist



wobei  $R^{17}$  für eine Niederalkylgruppe steht und  $M^2$  für ein Alkalimetall steht.

48. Verfahren gemäß Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, daß das Ringbildungsmittel eine Verbindung der folgenden Formel ist



wobei  $R^{17}$  für eine Niederalkylgruppe steht.

49. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 41 bis 48, dadurch gekennzeichnet, daß  $Z$  für ein Sauerstoff- oder

Schwefelatom steht; R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe steht; R<sup>1</sup> für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl- oder Niederalkenylgruppe steht; R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe steht und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, welche gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoffatome, Carbamoyl-, Carboxyl-, Formyl-, Hydroxyl- oder Alkoxycarbonylgruppen oder substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy- oder Phenylgruppen stehen.

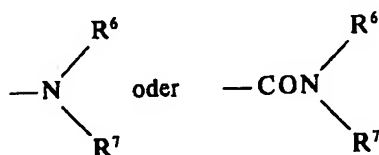
50. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 41 bis 49, dadurch gekennzeichnet, daß Z für ein Sauerstoffatom steht.

51. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 41 bis 50, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> für eine Niederalkylgruppe steht.

52. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 41 bis 51, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom steht.

53. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 41 bis 52, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht.

54. Verfahren gemäß Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Alkylthio-, Phenylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe steht oder für eine Gruppe der Formel



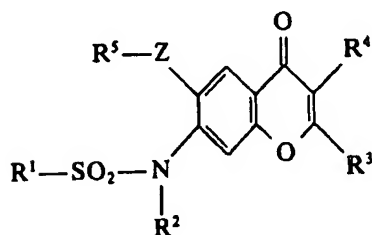
(R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> haben die oben angegebenen Bedeutungen).

55. Verfahren gemäß Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> für eine Alkylthio-, Formylamino- oder Carbamoylgruppe steht.

56. Verfahren gemäß Anspruch 55, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe steht.

57. Verfahren gemäß Anspruch 56, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> für eine Phenylgruppe steht, welche substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Carboxylgruppe, Halogenalkylgruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkoxycarbonylgruppen, Acylaminogruppen und Carbamoylgruppen.

58. Verfahren zur Herstellung eines 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivates der folgenden Formel oder eines Salzes desselben



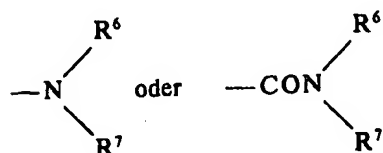
wobei

R<sup>1</sup> für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl-, Niederalkenyl- oder Arylgruppe steht;

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Acylgruppe bedeutet;

R<sup>3</sup> für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Formyl-, Carboxyl-, Hydroxyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenoxy-, Cycloalkyl-, Carbamoyl-, Amino- oder Phenylgruppe steht;

R<sup>4</sup> ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Cyano-, Carboxyl-, Acyl-, Hydroxyl- oder Alkoxycarbonylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Phenylthio-, Niederalkenyl-, Niederalkinyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Amidino-, Phenyl- oder heterocyclische Gruppe oder eine Gruppe der Formel



darstellt (R<sup>6</sup> bedeutet ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, Cyano- oder Alkoxycarbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Amino-, Acyl-, Carbamoyl-, Alkylsulfonyl-, Iminomethyl- oder Amidinogruppe, und R<sup>7</sup> ist ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 3- bis 7gliedrige, substituierte oder unsubstituierte,

heterocyclische Gruppe);

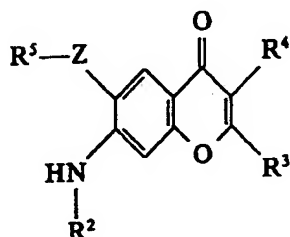
R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe steht;

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe bedeutet;

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel oder ein Salz derselben

5

10



15

wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einem reaktiven Derivat einer Verbindung der folgenden Formel umgesetzt



20

wobei R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat.

59. Verfahren gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß Z für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht; R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe steht; R<sup>1</sup> für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl- oder Niederalkenylgruppe steht; R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe steht und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, welche gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoffatome, Carbamoyl-, Carboxyl-, Formyl-, Hydroxyl- oder Alkoxycarbonylgruppen oder substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy- oder Phenylgruppen stehen.

25

60. Verfahren gemäß Anspruch 58 oder 59, dadurch gekennzeichnet, daß Z für ein Sauerstoffatom steht.

61. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 58 bis 60, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> für eine Niederalkylgruppe steht.

30

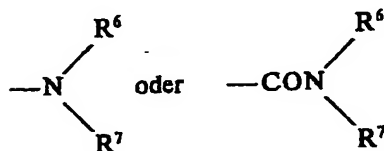
62. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 58 bis 61, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom steht.

63. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 58 bis 62, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht.

35

64. Verfahren gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Alkylthio-, Phenylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe steht oder für eine Gruppe der Formel

40



45

(R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> haben die oben angegebenen Bedeutungen).

65. Verfahren gemäß Anspruch 64, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> für eine Alkylthio-, Formylamino- oder Carbamoylgruppe steht.

66. Verfahren gemäß Anspruch 65, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe steht.

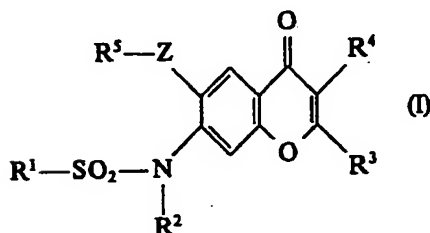
50

67. Verfahren gemäß Anspruch 66, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> für eine Phenylgruppe steht, welche substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Carboxylgruppe, Halogenalkylgruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkoxycarbonylgruppen, Acylaminogruppen und Carbamoylgruppe.

68. Verfahren zur Herstellung eines 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivates der folgenden Formel oder eines Salzes desselben

55

60

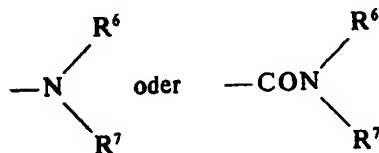


65

wobei

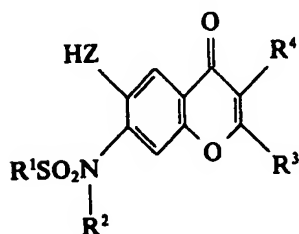
R<sup>1</sup> für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl-, Niederalkenyl- oder Arylgruppe steht;

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Acylgruppe bedeutet;  
 R<sup>3</sup> für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Formyl-, Carboxyl-, Hydroxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenoxy-, Cycloalkyl-, Carbamoyl-, Amino- oder Phenylgruppe steht;  
 R<sup>4</sup> ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Cyano-, Carboxyl-, Acyl-, Hydroxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Phenylthio-, Niederalkenyl-, Niederalkinyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfanyl-, Alkylsulfonyl-, Amidino-, Phenyl- oder heter cyclische Gruppe oder eine Gruppe der Formel



darstellt (R<sup>6</sup> bedeutet ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, Cyano- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Amino-, Acyl-, Carbamoyl-, Alkylsulfonyl-, Iminomethyl- oder Amidinogruppe, und R<sup>7</sup> ist ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, oder R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 3- bis 7gliedrige, substituierte oder unsubstituierte, heterocyclische Gruppe);

R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe steht;  
 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe bedeutet;  
 dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der folgenden Formel oder ein Salz derselben



wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der folgenden Formel umgesetzt



wobei R<sup>5a</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thionyl-, Furyl- Pyridyl-, Diphenyliodonium- oder 4-Pyridylpyridiniumgruppe steht und X für ein Halogenatom steht.

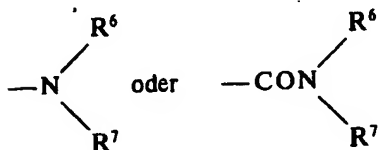
69. Verfahren gemäß Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, daß Z für ein Sauerstoffatom steht.

70. Verfahren gemäß Anspruch 68 oder 69, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>1</sup> für eine Niederalkylgruppe steht.

71. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 68 bis 70, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>2</sup> für ein Wasserstoffatom steht.

72. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 68 bis 71, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>3</sup> für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht.

73. Verfahren gemäß Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Alkylthio-, Alkylsulfanyl- oder Alkylsulfonylgruppe steht oder für eine Gruppe der Formel



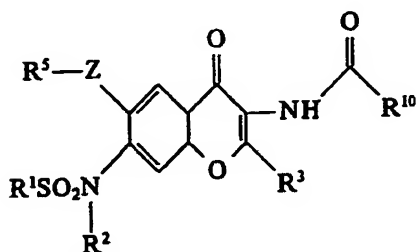
(R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> haben die oben angegebenen Bedeutungen).

74. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 68 bis 73, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> für eine Alkylthio-, Formylamino- oder Carbamoylgruppe steht.

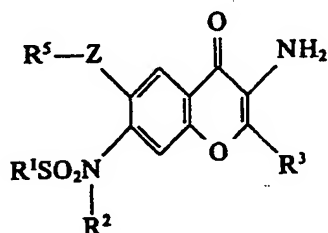
75. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 68 bis 74, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe steht.

76. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 68 bis 75, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>5</sup> für eine Phenylgruppe steht, welche substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Carboxylgruppe, Halogenalkylgruppen,

Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkoxy-carbonylgruppen, Acylaminogruppen und Carbamoylgruppe.  
 77. Verfahren zur Herstellung eines 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivates der folgenden Formel oder eines Salzes desselben oder eines reaktiven Derivates desselben



wobei  $R^1$  für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl-, Niederalkenyl- oder Arylgruppe steht;  $R^2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Acylgruppe steht;  $R^3$  für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Carboxyl-, Hydroxyl-, Formyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenoxy-, Cycloalkyl-, Carbamoyl-, Amino- oder Phenylgruppe steht;  $R^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe steht;  $R^{10}$  für ein Wasserstoffatom, eine Alkoxygruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Acyl-, Alkoxy-carbonyl- oder Phenylgruppe steht und  $Z$  für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Iminogruppe steht, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der folgenden Formel oder ein Salz derselben



wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  und  $Z$  die oben definierten Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der folgenden Formel oder einem reaktiven Derivat derselben



umsetzt, wobei  $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung hat.

78. Verfahren gemäß Anspruch 77, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe steht;  $Z$  für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht;  $R^1$  für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl- oder Niederalkenylgruppe steht;  $R^2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe steht;  $R^{10}$  für ein Wasserstoffatom, eine Alkoxy-carbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Acyl- oder Phenylgruppe steht; und  $R^3$  für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Carbamoyl-, Carboxyl-, Hydroxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder für eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Phenylgruppe steht.

79. Verfahren gemäß Anspruch 77 oder 78, dadurch gekennzeichnet, daß  $Z$  für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht.

80. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 77 bis 79, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für eine Niederalkylgruppe steht.

81. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 77 bis 81, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$  für ein Wasserstoffatom steht.

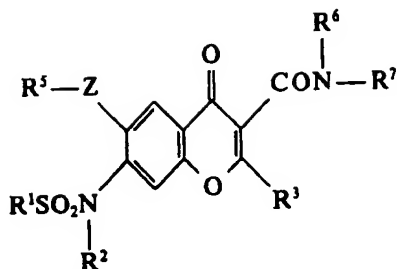
82. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 77 bis 81, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^3$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht.

83. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 77 bis 82, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe steht.

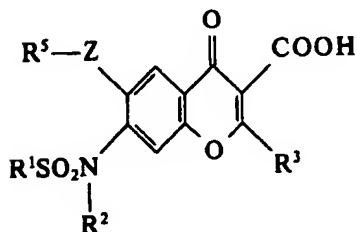
84. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 77 bis 83, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^5$  für eine Phenylgruppe steht, welche substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Carboxylgruppe, Halogenalkylgruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkoxy-carbonylgruppen, Acylaminogruppen und Carbamoylgruppe.

85. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 77 bis 84, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^{10}$  für ein Wasserstoffatom steht.

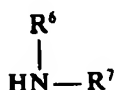
86. Verfahren zur Herstellung eines 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivates der folgenden Formel oder eines Salzes desselben



wobei  $R^1$  für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl-, Niederalkenyl- oder Arylgruppe steht;  $R^2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Acylgruppe steht;  $R^3$  für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Carboxyl-, Hydroxyl-, Formyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenoxy-, Cycloalkyl-, Carbamoyl-, Amino- oder Phenylgruppe steht;  $R^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe steht;  $R^6$  für ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, Cyano- oder Alkoxycarbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Amino-, Acyl-, Carbamoyl-, Alkylsulfonyl-, Iminomethyl- oder Amidinogruppe steht;  $R^7$  für ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe steht; oder  $R^6$  und  $R^7$ , wenn sie zusammengefaßt sind mit dem Stickstoffatom, an das die beiden gebunden sind, eine 3- bis 7gliedrige, substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe bilden; und  $Z$  für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Iminogruppe steht, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der folgenden Formel oder ein reaktives Derivat derselben oder ein Salz derselben



wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  und  $Z$  die oben definierten Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der folgenden Formel oder einem Salz derselben umgesetzt



wobei  $R^6$  und  $R^7$  die oben angegebenen Bedeutungen haben.

87. Verfahren gemäß Anspruch 86, dadurch gekennzeichnet, daß  $Z$  für ein Sauerstoffatom steht.

88. Verfahren gemäß Anspruch 86 oder 87, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  für eine Niederalkylgruppe steht.

89. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 86 bis 88, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^2$  für ein Wasserstoffatom steht.

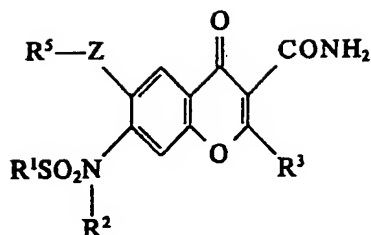
90. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 86 bis 89, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^3$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht.

91. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 86 bis 90, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe steht.

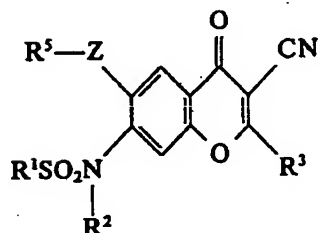
92. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 86 bis 91, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^5$  für eine Phenylgruppe steht, welche substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatomen, Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Carboxylgruppe, Halogenalkylgruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkoxycarbonylgruppen, Acylaminogruppen und Carbamoylgruppe.

93. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 86 bis 92, dadurch gekennzeichnet, daß entweder einer oder beide der Reste  $R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoffatome stehen.

94. Verfahren zur Herstellung eines 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivates der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



wobei  $\text{R}^1$  für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl-, Niederalkenyl- oder Arylgruppe steht;  $\text{R}^2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Acylgruppe steht;  $\text{R}^3$  für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Carboxyl-, Hydroxyl-, Formyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenoxy-, Cycloalkyl-, Carbamoyl-, Amino- oder Phenylgruppe steht;  $\text{R}^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe steht; und  $\text{Z}$  für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder für eine Iminogruppe steht, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der folgenden Formel oder ein Salz derselben



wobei  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{Z}$  die oben definierten Bedeutungen haben, der Hydrolyse unterwirft.

95. Verfahren gemäß Anspruch 94, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{Z}$  für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht.

96. Verfahren gemäß Anspruch 94 oder 95, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^1$  für eine Niederalkylgruppe steht.

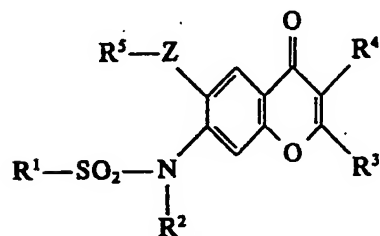
97. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 94 bis 96, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^2$  für ein Wasserstoffatom steht.

98. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 94 bis 97, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^3$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht.

99. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 94 bis 98, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe steht.

100. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 94 bis 99, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^5$  für eine Phenylgruppe steht, welche substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Carboxylgruppe, Halogenalkylgruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkoxycarbonylgruppen, Acylaminogruppen und Carbamoylgruppe.

101. Pharmazeutisches Mittel, umfassend eine wirksame Menge eines 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivates der folgenden Formel oder eines Salzes derselben



wobei

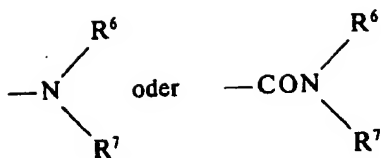
$\text{R}^1$  für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl-, Niederalkenyl- oder Arylgruppe steht;

$\text{R}^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl- oder Acylgruppe bedeutet;

$\text{R}^3$  für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Formyl-, Carboxyl-, Hydroxyl- oder Alkoxycarbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenoxy-, Cycloalkyl-, Carbamoyl-, Amino- oder Phenylgruppe steht;

$\text{R}^4$  ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Nitro-, Cyano-, Carboxyl-, Acyl-, Hydroxyl- oder Alkoxycarbonylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Phenylthio-, Niederalkenyl-, Niederalkinyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Amidino-, Phenyl- oder heterocyclische Gruppe oder eine Gruppe der Formel



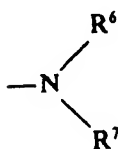


darstellt ( $\text{R}^6$  bedeutet ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, Cyano- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Amino-, Acyl-, Carbamoyl-, Alkylsulfonyl-, Iminomethyl- oder Amidinogruppe, und  $\text{R}^7$  ist ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Cycloalkyl- oder heterocyclische Gruppe, oder  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 3- bis 7gliedrige, substituierte oder unsubstituierte, heterocyclische Gruppe);

$\text{R}^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe steht; Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe bedeutet.

102. Pharmazeutisches Mittel gemäß Anspruch 101, dadurch gekennzeichnet, daß Z für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht;  $\text{R}^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe steht;  $\text{R}^1$  für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl- oder Niederalkenylgruppe steht;  $\text{R}^2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe steht; und  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$ , welche gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Carbamoyl-, Carboxyl-, Formyl-, Hydroxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy- oder Phenylgruppen bedeuten.

103. Pharmazeutisches Mittel gemäß Anspruch 101, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe steht; Z für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht;  $\text{R}^1$  für eine unsubstituierte oder Halogen-substituierte Niederalkyl- oder Niederalkenylgruppe steht;  $\text{R}^2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe steht;  $\text{R}^4$  für eine Gruppe der Formel



( $\text{R}^6$  ist ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-, Cyano- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Amino-, Acyl-, Carbamoyl-, Iminomethyl- oder Amidinogruppe, und  $\text{R}^7$  ist ein Wasserstoffatom oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl- oder Cycloalkylgruppe, oder  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  bilden, wenn sie zusammengefaßt sind mit dem Stickstoffatom, an das die beiden gebunden sind, eine 4- bis 6gliedrige, substituierte oder unsubstituierte, heterocyclische Gruppe); und  $\text{R}^3$  für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Cyano-, Azido-, Carbamoyl-, Carboxyl-, Hydroxyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe oder für eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Alkoxy-, Amino- oder Phenylgruppe steht.

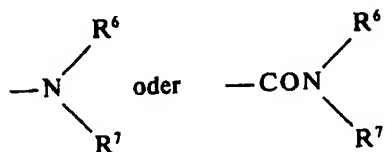
104. Pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 101 bis 103, dadurch gekennzeichnet, daß Z für ein Sauerstoffatom steht.

105. Pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 101 bis 104, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^1$  für eine Niederalkylgruppe steht.

106. Pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 101 bis 105, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^2$  für ein Wasserstoffatom steht.

107. Pharmazeutisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 101 bis 106, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^3$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht.

108. Pharmazeutisches Mittel gemäß Anspruch 101, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^4$  für eine substituierte oder unsubstituierte Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe steht oder für eine Gruppe der Formel



( $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  haben die oben angegebenen Bedeutungen).

109. Pharmazeutisches Mittel gemäß Anspruch 108, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^4$  für eine Alkylthio-, Formylamino- oder Carbamoylgruppe steht.

110. Pharmazeutisches Mittel gemäß Anspruch 109, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^5$  für eine substituierte oder unsubstituierte Phenylgruppe steht.

111. Pharmazeutisches Mittel gemäß Anspruch 110, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^5$  für eine Phenylgruppe steht, welche substituiert sein kann durch mindestens einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, Hydroxylgruppe, Aminogruppe, Carboxylgruppe, Halogenalkylgruppen,

Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkoxycarbonylgruppen, Acylaminogruppen und Carbamoylgruppe.  
112. Verwendung eines 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivates oder eines Salzes desselben wie in Anspruch 1  
definiert zur Behandlung von Entzündungen, pyretischen, analgetischen oder rheumatischen Erkrankungen.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65